

Aus der Kerckhoff - Klinik in Bad Nauheim
Geschäftsführender Direktor: Dr. med. M. Schlepper

EIN BEITRAG ZUR KLINISCH-EXPERIMENTELLEN
PRÜFUNG VON ANTIARRHYTHMIKA MIT HILFE
DER HIS-BÜNDEL-ELEKTROGRAPHIE,
DARGESTELLT AM BEISPIEL VON APRINDIN.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Vera Schulze
aus Alsfeld

Gießen 1974

Aus der Kerckhoff - Klinik in Bad Nauheim
Geschäftsführender Direktor: Dr. med. M. Schlepper

**EIN BEITRAG ZUR KLINISCH-EXPERIMENTELLEN
PRÜFUNG VON ANTIARRHYTHMIKA MIT HILFE
DER HIS-BÜNDEL-ELEKTROGRAPHIE,
DARGESTELLT AM BEISPIEL VON APRINDIN.**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität
Gießen**

**vorgelegt von
Vera Schulze
aus Alsfeld**

Gießen 1974

Aus der Funktion - Klinik in den Jahren
Gesundheitswissenschaften, Dr. med. M. Schöpp

EIN BEITRAG ZUR KLINISCH-EXPERIMENTELLEN
PRÜFUNG VON ANTIARRHYTHMICA MIT HILFE
DER HIS-BUNDLE-ELECTROGRAPHIE
DARGESTELLT AM BEISPIEL VON ATRIIUM

Personal-Druck



Dekan: Prof. Dr. D. Ringleb
Referent: Prof. Dr. H. W. Rautenburg
Korreferent: Prof. Dr. W. Blasius

Verfasser
Vater
zum Anfall

Druck 1971

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
I. Charakterisierung der verwendeten Substanz	4
B. Methodik	7
C. Ergebnisse	
Teil I	14
Der Einfluß von Aprindin auf die atrio-ventrikuläre Überleitung. Lokalisation des Wirkungsortes mit His-Bündel-Elektrogrammen.	
Teil II	19
Über die Beeinflussung der Leitungseigenschaften akzessorischer AV-Verbindungen durch Aprindin.	
Teil III	32
Unidirektioneller Block einer akzessorischen AV-Verbindung.	
Ausführliche Kasuistik von Patient 1 aus Teil II der Arbeit.	
D. Diskussion.	45
E. Zusammenfassung.	63
Tabellen	65
Abbildungen	82
F. Literatur.	103

A. EINLEITUNG

=====

Zuverlässige Aussagen über die Wirksamkeit eines Pharmakons sind nach der Methodenlehre der klinisch-therapeutischen Arzneimittelprüfung (59) nur möglich, wenn die Wirkung der Substanz an einem homogenen Vergleichskollektiv oder einer konstanten Vergleichsperiode gemessen wurde. Daraus ergeben sich besondere methodische Schwierigkeiten beim Wirkungsnachweis antiarrhythmischer Substanzen. So ist die Zusammenfassung von Patienten mit Herzrhythmusstörungen in einigermaßen homogenen Kollektiven, wie es die Kriterien der therapeutisch-klinischen Methodenlehre erfordern (59), äußerst schwierig. Die Ursache dafür ist zu suchen in der Vielfalt anamnestischer, ätiologischer, pathogenetischer und morphologischer Faktoren, die zu einer Herzrhythmusstörung führen können. Auf die Schwierigkeiten, diese zu analysieren und alle Faktoren zu erfassen, die sie bedingen, weist HOLZMANN (50) in einer Übersichtsarbeit über Herzrhythmusstörungen hin. Nur sehr große Kollektive können diesem Problem Rechnung tragen, da dann, nach den Gesetzen des Zufalls, eine gewisse Homogenität eintritt. Die hierfür notwendige große Anzahl von Patienten dürfte nur im Rahmen eines Multi Center Trials zu erreichen sein. Der individuell-therapeutische Vergleich stellt keine echte Alternative dar, da bei wenigen Patienten mit Herzrhythmusstörungen eine Konstanz im Verlauf der Erkrankung angenommen werden kann.

Wegen der aufgezeigten Problematik sind Veröffentlichungen über die therapeutische Wirksamkeit neuer Antiarrhythmika häufig bloße Beschreibungen einzelner klinischer Kasuistiken (4, 5). Solange exakte, klinische Prüfungen schwer durchführbar sind, werden

Kranke in der Regel in Analogie zu theoretischen bzw. experimentell gewonnenen Erkenntnissen oder nach entsprechenden historischen Überlieferungen behandelt (59).

Um den klinischen Stellenwert eines im Experiment wirksamen, antiarrhythmischen Pharmakons zu ermitteln, müssen folgende Fragen geklärt werden:

1. Gibt es klinische Möglichkeiten, um die Wirksamkeit eines Antiarrhythmikums unter den Bedingungen eines Experimentes zu prüfen ?
2. Haben elektrophysiologische Befunde von Pharmaka bei der Anwendung in therapeutischen Dosen am Menschen Gültigkeit ?
3. Lassen sich experimentelle Ergebnisse von Herzgewebspräparaten und aus Tierversuchen auf den Menschen übertragen ? Lassen sich Angaben über den genauen Wirkungsort der Substanz auch für das menschliche Herz machen ? Ergeben sich daraus Hinweise für eine gezielte Indikation oder Kontraindikation ?

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, am Beispiel eines neuen Antiarrhythmikums aufzuzeigen, welchen Beitrag die His-Bündel-Elektrographie in der Beantwortung dieser Fragen leisten kann. Mit der vor wenigen Jahren von SCHERLAG et al. (87) entwickelten Methode ist es möglich, durch Aufzeichnung intrakardial abgeleiteter Potentiale in verschiedenen Ebenen des AV-Leitungsweges auch für das menschliche Herz eine genaue Aussage bezüglich des Wirkungsortes und des Wirkungsmodus von Antiarrhythmika zu machen.

Neben der pharmakologischen Wirkung auf die normale AV-Erregungsleitung wurde in der vorliegenden Studie auch die Beeinflussung der Leitungseigenschaften akzessorischer AV-Verbindungen untersucht. Diesem Vorgehen liegt die Vorstellung zugrunde, daß bei diesen akzessorischen

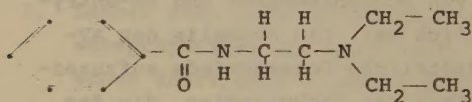
Bahnen besonders leicht eine Beeinträchtigung elektro-physiologischer Grundphänomene nachzuweisen ist.

Die Gliederung der Arbeit in drei Teile ergibt sich aus der Art der gewonnenen Ergebnisse. In Teil I und II wird über die Untersuchung zur Wirkungsweise von Aprindin auf die normale und akzessorische AV-Erregungsleitung berichtet. Die gesonderte Darstellung der Kasuistik eines Patienten mit WPW-Syndrom aus Teil II der Arbeit wird begründet mit den erhobenen wichtigen Befunden zum funktionellen Verhalten akzessorischer Leitungsbahnen. Es konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß eine akzessorische Bahn, deren anterograde AV-Leitung blockiert war, für das Auftreten von Echophänomenen und Re-entry-Tachykardien verantwortlich war. Die Anomalie der AV-Leitung erlaubte, grundsätzliche Unterschiede aufzuzeigen zwischen supraventrikulären Tachykardien, die das His-Purkinje-System und das Ventrikelmyokard in ihre Re-entry-Bahn einbeziehen und solchen, denen eine Längsdissoziation des AV-Knotens zugrunde liegt, u.U. auch dann, wenn eine akzessorische Leitungsbahn vorhanden ist.

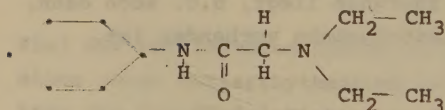
A I. CHARAKTERISIERUNG DER VERWENDETEN SUBSTANZ^x

=====

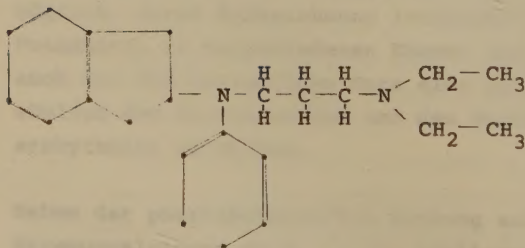
N-(3-(diäthylamino)propyl)-N-phenyl-2-indanaminhydrochlorid, Code Nr. AC 1802 ist ein neues Antiarrhythmikum. Die Substanz läuft unter dem internationalen Freinamen Aprindin und wurde inzwischen bei der zentralen Registrierstelle in Berlin unter der Bezeichnung Amidonal^R angemeldet. Sie gehört in die Gruppe der Lokalanästhetika. Ihre lokalanästhetische Wirkung ist ausgeprägter als die von Procainamid oder Lidocain (34).



PROCAINAMID



LIDOCAIN



APRINDIN

x

Versuchspräparat der Firma Dr. Madaus & Co.

Charakteristische Eigenschaften einer antiarrhythmischen Wirkung wie Abnahme der Aufstrichgeschwindigkeit und der Aktionspotentialamplitude, Verkürzung der Aktionspotentialdauer, Abnahme der spontanen Depolarisationsgeschwindigkeit und Verschiebung der Na^+ -Carrier-Aktivierungskurve nach rechts wurden in elektrophysiologischen Untersuchungen nachgewiesen (12).

Bei experimentell hervorgerufenem Vorhofflimmern und Arrhythmien, die durch Digitalisintoxikation oder Ligatur von Coronararterienästen induziert worden waren (34) und in ersten klinischen Studien konnte eine gute Wirksamkeit von Aprindin nachgewiesen werden (6, 7, 24, 42, 52), ohne daß bei der antiarrhythmisch wirksamen Dosis toxische Erscheinungen beobachtet wurden. In den peripheren Arterien war eine spasmolytische, papaverinartige Wirkung nachweisbar. Neurovegetative Funktionen wurden nicht beeinflußt. Eine Atemdepression war auch in hoher Dosierung nicht nachweisbar. (33 - 35, 82).

Die dem Lidocain und dem Procainamid in der Wirkungsweise vergleichbare Substanz unterscheidet sich von diesen durch seine protrahierte Wirkung und seine bei oraler und parenteraler Verabreichung gleich gute Wirksamkeit. Nach Gabe einer Initialdosis von 500 mg innerhalb von 48 h soll der therapeutische Effekt in den meisten Fällen, unabhängig von der Applikationsart, durch eine einmalige Erhaltungsdosis von 100 - 150 mg pro die aufrecht erhalten werden (22). Aprindin könnte damit eine echte Bereicherung in der Langzeittherapie von Herzrhythmusstörungen darstellen. Wenn auch für die akute Behandlung eine Reihe von Antiarrhythmika zur Verfügung stehen, so ist die Dauertherapie wegen der pharmakokinetischen Eigenschaften der verwendeten Substanzen noch immer problematisch (53, 94).

Es bestand daher ein großes Interesse, gerade an Hand dieses Pharmakons eine elektrophysiologisch und im Tierexperiment nachgewiesene antiarrhythmische Wirksamkeit im klinischen Experiment am Menschen zu überprüfen.

B. METHODIK

=====

Bei Patienten mit normaler AV-Überleitung wurden im Anschluß an eine Routineherzkatheteruntersuchung, die das Ausschließen einer haemodynamisch wirksamen Herzerkrankung erlaubte, Potentiale vom spezifischen erregungsleitenden System nach dem ursprünglich von SCHERLAG et al. (87) angegebenen Verfahren abgeleitet (68, 88). Die Patienten mit WPW-Syndrom wurden unter der Fragestellung nach dem Mechanismus ihrer Tachykardieanfälle mit dem gleichen Verfahren untersucht. Dazu wurden im hiesigen Katheterlabor Katheter von 7 Charrière, die mit maximal 6 Ringelektroden von 0,3 cm Breite und in einem Abstand von 0,5 cm, von der Spitze beginnend, bestückt waren, transcutan in Lokalanästhesie von der rechten V. femoralis über die Trikuspidalklappe an die rechtsventrikuläre Seite des Kammerseptums gelegt. Durch Verwendung einer Nylonhülse in der V. femoralis ließ sich der Katheter leicht rotieren, so daß die optimal günstige Lage leicht zu erreichen war. Von den 6 Elektroden wurden durch Selektorschaltung jeweils 2 benachbarte Elektroden ausgewählt, die eine gute Registrierung der His-Bündel-Potentiale ermöglichten.

Die bipolar abgeleiteten Potentiale wurden über AC-Verstärker mit Frequenzbegrenzung registriert (Electronics for Medicine R 8). Die Begrenzung nach unten ist für die Güte der Registrierung von entscheidender Bedeutung. Ohne Ausfiltern der Frequenzen unter 40 Hz lassen sich die Potentiale vom Erregungsleitungssystem wegen der Überlagerung durch Fernpotentiale schlecht identifizieren, und eine störungsfreie Aufzeichnung ist wegen der Inkonstanz der Nulllinie nicht gewährleistet. Dagegen ist die obere Begrenzung weniger kritisch. Sie liegt gewöhnlich zwischen 200 und 500 Hz.

Außerdem wurde ein 4-polarer Elektrodenkatheter transcutan entweder von der linken V. cubitalis oder der rechten V. femoralis so in den rechten Vorhof gelegt, daß die Elektroden der lateralen Wand unterhalb der Einmündungsstelle der V. cava superior anlagen. Von dort wurde über 2 benachbarte Elektroden ein bipolares atriales EKG aus der Nähe des Sinusknotens abgeleitet, welches sich besonders zur Erkennung retrograder Vorhoferregungen bewährt hat. Die beiden anderen Elektroden dienten der Stimulation des Vorhofs.

Die Registrierung der Potentiale mußte wegen der hohen, notwendigen Auflösung mit schnellem Papiervorschub von 100 mm/sec erfolgen. Die intrakardial abgeleiteten Potentiale wurden zusammen mit herkömmlichen EKG-Ableitungen (I, II, III, V₁) auf Magnetband registriert (Bell & Howell VR 3200). Die Aufzeichnungen wurden später mit einem Tintenschreiber (Mingograph) niedergeschrieben.

Bei diesem Verfahren stellen sich die knotennahen Potentiale des rechten Vorhofs in der His-Bündel-Ableitung als eine Gruppe von Spikes dar (A), die innerhalb der P-Dauer der Routine-EKG-Ableitungen liegen. Dieser Gruppe folgt im Abstand von normalerweise 80 - 140 msec eine bi-oder triphasische Deflektion mit einer Dauer von ca. 15 msec (H). Nach weiteren 40 - 60 msec werden Aktionspotentiale (V) registriert, die innerhalb des QRS-Komplexes liegen und die der Depolarisation des elektroden-nahen Septummyokards entsprechen (88).

Nach Registrierung der Potentiale bei Sinusrhythmus wurde die Vorhoffrequenz durch Stimulation mit doppelter Schwellenstromstärke bei sukzessiver Verkürzung des Stimulationsintervalles um jeweils 10 msec erhöht. Dabei tritt in der Regel nach einem AV-Block I^o ein AV-Block II^o mit Wenckebachperiodik und schließlich ein 2 : 1 Block oder auch höhergradigerer Block supra His auf, z.B.

ein 3 : 1 oder 4 : 1 Block.

Bei der gekoppelten atrialen Stimulation rief jedes 8. Vorhofpotential bei Sinusrhythmus den Teststimulus über einen Triggermechanismus mit einer vorgewählten Verzögerung ab. Dieses Kopplungsintervall wurde um jeweils 10 msec verkürzt, bis die effektive Refraktärperiode des Vorhofs erreicht war. Danach wurde durch gleichmäßige Vorhofstimulation die Grundfrequenz stufenweise erhöht (Stimulationsintervalle 700 - 600 - 500 - 400 msec) und, wenn eine konstante 1 : 1 Überleitung vorlag, eine gekoppelte Stimulation durchgeführt. Der Teststimulus fiel mit programmierter Verzögerung nach jedem 8. Stimulus des Grundrhythmus ein, wobei der Impuls, der dem vorzeitig einfallenden Stimulus folgte, ausfiel. Die dabei resultierende Pause erlaubte, eventuell auftretende Echophänomene zu erfassen.

Der für die Stimulation verwandte Impulsgeber arbeitete mit Rechteckimpulsen, die eine Stärke zwischen 1 - 12 mA haben können und 2 msec andauern. Bei der permanenten Vorhofstimulation können die Stimulationsintervalle von SS 10 - 999 msec frei gewählt werden. Die S_1S_2 -Intervalle bei der gekoppelten Stimulation können in einem Zeitraum zwischen 1 und 999 msec einfallen. Der Zeitgeber arbeitet mit einem Quarzoscillator, der eine Abweichung des gewählten Zeitintervalles von höchstens 1 p.m. zuläßt. Hier und in den weiteren Ausführungen bezeichnet der Index 1 jeweils die Potentiale der letzten Erregung des Grundrhythmus, der Index 2 die Potentiale der vom Teststimulus vorzeitig hervorgerufenen Erregung.

Der geschilderte Untersuchungsgang wurde 30 min nach der Infusion von 200 mg Aprindin in 200 ml physiologischer Kochsalzlösung wiederholt. Die gekoppelte Stimulation wurde, soweit es bei den beobachteten Änderungen der Sinusfrequenz möglich war, bei den gleichen Frequenzstufen wie im Leerversuch durchgeführt.

Vergleiche zwischen Leerversuch und Medikamentenversuch lassen sich nur intraindividuell ziehen, da das funktionelle Verhalten des Erregungsleitungssystems interindividuell erheblich variieren kann. Zur statistischen Beurteilung wurde der t-Test für verbundene Stichproben herangezogen.

Zur Zeit der Untersuchung erhielt keiner der Patienten Digitalis oder ein anderes antiarrhythmisch wirkendes Medikament. Als Praemedikation wurde eine Stunde vor dem Eingriff 10 mg Psyquil i.m. verabreicht. Alle Patienten hatten nach Erläuterung und Begründung dem Untersuchungsgang zugestimmt.

Bei der Auswertung der Kurven wurden die folgenden Zeitintervalle ausgemessen. Sie erlaubten, selektiv Erregungsleitungsstörungen in den einzelnen Abschnitten des erregungsleitenden Systems nachzuweisen.

PA-Intervall (repräsentiert die intraatriale Erregungsausbreitung) :

Zeit zwischen Beginn der P-Welle im Extremitäten-EKG und dem Beginn des Steilanstiegs (45°) des A-Potentials im His-Bündel-Elektrogramm. Normalwerte 20 - 60 msec (88).

Entsprechend wurde bei Vorhofstimulation das SA-Intervall ausgemessen. Dabei ist zu beachten, daß PA- und SA-Intervalle in ihrer Länge nicht identisch miteinander sind. Interindividuelle Schwankungen des Letzteren zwischen ca. 30 und 90 msec dürften gegeben sein durch unterschiedliche Vorhofgröße und unterschiedliche Lage der Reizelektroden. Unter der Voraussetzung, daß die Position der Reizelektroden während des Untersuchungsganges konstant bleibt, lassen sich die SA-Intervalle ebenso wie die PA-Intervalle miteinander vergleichen.

AH-Intervall (repräsentiert die nodale Überleitungszeit):

Zeit zwischen Beginn des A-Potentials und Beginn des bi- oder triphasischen H-Potentials in der His-Bündel-Ableitung. Normalwerte 80 - 120 msec (88).

HQ-Intervall (repräsentiert die kürzeste Leitungszeit im His-Purkinje-System) :

Zeit zwischen dem H-Potential und dem Beginn des QRS-Komplexes in den Routine-EKG-Ableitungen. Normalwerte 35 - 60 msec (88).

Sinusknotenerholungszeit (ein Parameter für das Automatieverhalten des Sinusknotens) :

Zeit zwischen Beginn der letzten, durch Stimulation induzierten Vorhofdepolarisation und Beginn der ersten spontanen P-Welle nach Abschalten des Schrittmachers. Normalwerte bis 1400 msec (30, 36, 38, 58, 67, 80, 95).

Bei der Untersuchung mit gekoppelter Stimulation wurden, weitgehend nach den Angaben von WIT et al. (107), folgende Parameter der AV-Erregungsleitung bestimmt:

Effektive Refraktärperiode des Vorhofs :

Längstes S_1S_2 -Intervall, bei dem nach dem zweiten Stimulus keine atriale Depolarisation mehr erfolgt.

Volle Erholungszeit des AV-Knotens :

Charakterisiert durch das kleinste A_1A_2 -Intervall, bei dem der vorzeitig einfallende Stimulus noch ohne Verzögerung gegenüber dem Basisimpuls über den AV-Knoten geleitet wird. Die volle Erholungszeit des AV-Knotens ist überschritten, wenn das H_1H_2 -Intervall länger wird als das A_1A_2 -Intervall. Dies ist dann der Fall, wenn die Kurve, die die Abhängigkeit des Erregungsintervalles des His'schen Bündels (H_1H_2) von dem Kopplungsintervall der induzierten atrialen Zusatzerregungen (A_1A_2) beschreibt, von der 45°-Linie abweicht (vergl. die graphische Darstellung in Abb. 4).

Volle Erholungszeit des His-Purkinje-Systems :

H_1H_2 -Intervall, bei dem erstmals eine Zunahme der HQ-Zeit auftritt und damit das R_1R_2 -Intervall länger wird als das H_1H_2 -Intervall (vergl. die graphische Darstellung in Abb. 6).

Diese Definition bedeutet, daß die volle Erholungszeit des His-Purkinje-Systems dann erreicht ist, wenn alle drei Faszikel eine Leitungsverzögerung zeigen. Ebenso ist es möglich aus dem elektrokardiographischen Bild bei Auftreten von Verspätungskurven (vollständigen Blöcken oder Hemiblöcken) auf das Erreichen der vollen Erholungszeit des rechten Schenkels, des links anterioren Schenkels und des links posterioren Schenkels zu schließen (89). Bei den 10 untersuchten Patienten war nur in wenigen Fällen eine exakte Definition der vollen Erholungszeit der drei Faszikel möglich, so daß im Folgenden die volle Erholungszeit des His-Purkinje-Systems entsprechend der Definition von WIT et al. (107) benutzt

wird (Abweichung des H_1H_2 -Intervalles vom R_1R_2 -Intervall).

Funktionelle Refraktärperiode des AV-Knotens :

Kürzest mögliches H_1H_2 -Intervall.

Funktionelle Refraktärperiode des His-Purkinje-Systems :

Kleinstmögliches R_1R_2 -Intervall.

Effektive Refraktärperiode des AV-Knotens :

Längstes A_1A_2 -Intervall bei dem der vorzeitigen Vorhofdepolarisation keine Erregung des His'schen Bündels folgt.

Effektive Refraktärperiode des His-Purkinje-Systems :

Längstes H_1H_2 -Intervall bei dem durch den vorzeitig einfallenden Stimulus zwar das His'sche Bündel depolarisiert wird, aber keine Aktivierung des Kammermyokards erfolgt.

C. ERGEBNISSE :

=====

T e i l I

Der Einfluß von Aprindin auf die atrio-ventrikuläre Überleitung. Lokalisation des Wirkungsortes mit His-Bündel-Elektrogrammen.

An der Studie nahmen 10 Patienten teil. Die klinischen Daten sind aus Tabelle 1 zu ersehen.

ERGEBNISSE

Untersucht wurde die Wirksamkeit von Aprindin auf die AV-Leitung des erregungsleitenden Systems bei Sinusrhythmus und bei schneller Vorhofstimulation (zusammenfassende Befunde in Tabelle 2 a).

Herzruhefrequenz :

Bei einem Patienten wurde die Frequenz geringfügig vermindert (Fall 5). Bei den neun anderen Patienten war nach Aprindin eine deutliche Frequenzanhebung zu sehen. Die Beschleunigung des Sinusrhythmus war mit 78,1 auf 87 Schläge/min im Mittel signifikant ($p < 0.001$ - Tabelle 3).

Intraatriale Erregungsausbreitung : (PA-Intervall)

Bei acht Patienten war die intraatriale Erregungsausbreitung gegenüber derjenigen im Leerversuch verlangsamt. Die maximale Leitungsverzögerung betrug 24 msec. Im Mittel ließ sich für das Kollektiv eine signifikante Verlängerung von 24 % nachweisen ($p < 0.05$ - Tabelle 4, Abb. 1).

Nodale Überleitungszeit (AH-Intervall) :

Bei Sinusrhythmus wurde nur eine geringe, nicht signifikante Verlängerung beobachtet. Unter Frequenzbelastung war die frequenzabhängige AH-Verlängerung deutlicher ausgeprägt, wie aus den Abb. 1 und 2 für Fall 7 zu ersehen ist. Bei vergleichbaren, identischen Frequenzen von 100/min und 146/min verlängerte sich das AH-Intervall im Leerversuch frequenzabhängig um 60 msec, nach Aprindin um 90 msec. Die frequenzabhängige AH-Verlängerung war auch im Kollektiv mit 15 % signifikant in einem geprüften Frequenzbereich von 100 - 150/min (p 0.001 - Tabelle 5).

Kürzeste Laufzeit im His-Purkinje-System (HQ-Intervall):

Bei acht Patienten war eine HQ-Verlängerung bei Sinusrhythmus nach Aprindin nachweisbar, maximal um 20 msec. In einem Fall wurde keine Änderung, in einem eine geringfügige Abnahme der HQ-Zeit gefunden. Zusammenfassend war die Verlangsamung der Erregungsleitung im His-Purkinje-System mit 18 % signifikant (p 0.01 - Tabelle 6, Abb. 1).

Intraventrikuläre Erregungsausbreitung (Breite des QRS-Komplexes) :

Bei allen Patienten wurde eine signifikante Beeinflussung der Erregungsleitung in diesem Abschnitt sichtbar. Im Mittel nahm die Breite des QRS-Komplexes um 20 % zu (p 0.001 - Tabelle 7, Abb. 1).

Die atriale Stimulation bis zu einer Frequenz von 200/min führte zu keiner weiteren Änderung des PA- und HQ-Intervalles und der QRS-Breite. AV-Blöcke II^o traten nach Applikation von Aprindin nicht signifikant früher auf. Der Parameter der Sinusknotenerholungszeit erlaubte keine Aussage, weil die Ergebnisse innerhalb der beiden zu ver-

gleichenden Wertepaare nach Plus und Minus beträchtlich streuten. So war das Intervall bis zur ersten spontanen Vorhofdepolarisation nach Abschalten des Schrittmachers im Leerversuch bei fünf Patienten kürzer als das Intervall der mittleren Sinusfrequenz und bei fünf Patienten länger; nach Aprindin war es bei vier Patienten kürzer und bei sechs Patienten länger.

Die Veränderungen der Refraktäritätsparameter in den einzelnen Abschnitten des erregungsleitenden Systems nach Gabe von Aprindin sind zusammenfassend in Tabelle 2 b dargestellt.

Vorhof :

Bei 20 paarweisen Vergleichen konnte keine signifikante Änderung der effektiven Refraktärzeit des Vorhofs festgestellt werden. 11 mal wurde sie verlängert, 3 mal änderte sie sich nicht und 6 mal konnte eine Verkürzung festgestellt werden (Tabelle 8).

AV-Knoten :

Aprindin beeinflusste die volle Erholungszeit des AV-Knotens bei 30 Untersuchungen unterschiedlich (Tabelle 9). 6 mal war keine Wirkung von Aprindin nachzuweisen, 11 mal wurde die volle Erholungszeit verkürzt und 13 mal verlängert. Im Kollektiv ergab sich keine signifikante Beeinflussung. Die Verlängerung der funktionellen und effektiven Refraktäritätsparameter des AV-Knotens war dagegen deutlich ($p < 0.05$ - Tabellen 10 - 11). Als repräsentatives Beispiel sei auf die Abb. 3 und 4 verwiesen. In dem abgebildeten Fall (gleiche Patientin wie in den Abb. 1 und 2) wurde bei einer identischen Basisfrequenz von 120/min die funktionelle Refraktärzeit durch Aprindin um 10 msec, die effektive Refraktärzeit um 30 msec verlängert.

Nur für 7 Patienten ließ sich eine Bestimmung der effektiven Refraktärperiode durchführen; bei den drei anderen wurde sie im Vorhof vor derjenigen des AV-Knotens erreicht.

His-Purkinje-System :

HQ-Verlängerungen, die das Erreichen der vollen Erholungszeit des His-Purkinje-Systems anzeigen, waren bei 6 Patienten vor und nach Aprindin zu beobachten. Dabei zeigte sich keine signifikante Änderung auf 15 vergleichbaren Frequenzstufen, wenn auch im Einzelfall eine Verkürzung bis zu 70 msec nachweisbar war. Ebenso wurde die funktionelle Refraktärperiode des His-Purkinje-Systems nicht signifikant beeinflusst (Tabellen 12 und 13, Abb. 5 und 6).

Bei 3 Patienten trat ein Block intra oder infra His auf. Beim paarweisen Vergleich von 5 identischen Stimulationsstufen war 1 mal keine Wirkung, 1 mal eine Verlängerung von 10 msec, 2 mal eine Verlängerung von 20 msec und 1 mal eine Verkürzung von 30 msec zu registrieren. Eine sichere Aussage über das Verhalten der effektiven Refraktärperiode nach Aprindin ist aus diesen wenigen Werten nicht möglich.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Applikation von Aprindin wurden folgende Befunde erhoben :

1. Erhöhung der Herzruhefrequenz,
2. signifikante frequenzunabhängige Verlangsamung der intraatrialen Erregungsausbreitung und der Erregungsleitung im His-Purkinje-System,
3. signifikante Zunahme der frequenzabhängigen nodalen Überleitungszeit bei atrialer Stimulation,
4. signifikante Verlängerungen der funktionellen und effektiven Refraktärperiode des AV-Knotens,
5. keine signifikanten Änderungen der Refraktärzeiten im His-Purkinje-System.

Eine Beeinflussung der Sinusknotenerholungszeit war nicht meßbar.

Über die Beeinflussung der Leitungseigenschaften
akzessorischer AV-Verbindungen durch Aprindin.

EINLEITUNG

Elektrophysiologische Untersuchungen, His-Bündel-Elektrographie (13, 14, 19, 60, 61, 62, 71, 86), Oberflächenmapping (27) und Ergebnisse chirurgischer Maßnahmen (17, 18, 23, 28, 56) in einigen ausgewählten Fällen machen wahrscheinlich, daß dem klassischen WPW-Syndrom (108 - 110) eine akzessorische Bahn zugrunde liegt (9, 25, 66, 77, 83). Unterschiedliche funktionelle Eigenschaften beider AV-Verbindungen ermöglichen das Inngangkommen von Re-entry-Tachykardien (15, 26, 39, 54), wenn z.B. induzierte oder spontane Extrasystolen die Bahn A refraktär antreffen und ihre AV- oder VA-Leitung nur über die Bahn B erfolgen kann. Ist bei Eintreffen der Erregungsfront an der Mündungsstelle der Bahn A deren Leitfähigkeit wieder hergestellt, kann sie die Rückleitung der Erregung zu ihrem Ausgangspunkt ermöglichen und so den Paroxysmus einleiten. Die Frequenz dieser Tachykardien wird durch die Summe der Laufzeiten aller am Re-entry beteiligten Strukturen bestimmt. Eine stabile Tachykardie ist dann möglich, wenn bei dieser Frequenz beide Bahnen (A und B) 1 : 1 überleiten können (3).

Eine pharmakologische Beeinflussung dieser oft therapieresistenten Paroxysmen ist zum Einen durch eine Extrasystolieprophylaxe möglich, da Extrasystolen den Triggermechanismus für Re-entry-Tachykardien darstellen (1, 14, 16, 26, 106). Ein weiterer Angriffspunkt ist gegeben in einer Beeinträchtigung der Leitungseigenschaften der am Re-entry beteiligten Strukturen, also des normalen AV-Leitungsgewebes und der akzessorischen Bahn (3).

Ziel dieser Studie war es, die Beeinflussung der Leitungseigenschaften akzessorischer AV-Verbindungen durch Aprindin zu untersuchen.

Diese kann bei atrialer und ventrikulärer Stimulation für die anterograde und retrograde Erregungsleitung bestimmt werden (10, 106). Eine 1 : 1 AV-Leitung der anormalen Leitungsbahn ist dadurch charakterisiert, daß jeder Vorhoferregung eine Kammererregung mit den Zeichen der Präexzitation folgt. Beim Überschreiten einer kritischen Frequenz wird eine Blockierung der akzessorischen AV-Leitung dadurch manifest, daß bei gleichzeitig vorliegendem Block der normalen Leitungsbahn, Vorhoferregungen nicht mehr zu einer Kammererregung führen oder daß eine Vorhoferregung ausschließlich über die normale Leitungsbahn die Kammern erreicht und ein QRS-Komplex ohne Präexzitation resultiert (62).

Bei ventrikulärer Stimulation ist eine 1 : 1 VA-Leitung über die akzessorische Bahn daran zu erkennen, daß jedem Kammerkomplex eine retrograde Vorhoferregung mit einem bei Frequenzsteigerung gleichbleibend kurzem SA-Intervall folgt. Beim Auftreten von Blockierungen ist typischerweise ein VA-Block vom Typ Mobitz II zu beobachten. Dagegen läßt das Auftreten einer Wenckebachperiodik vermuten, daß eine Rückwärtsleitung zum Vorhof über den AV-Knoten und nicht über die akzessorische Bahn erfolgt (75).

Ein weiterer Parameter, der die Leitfähigkeit der akzessorischen AV-Leitung charakterisiert, ist ihre effektive Refraktärperiode (78). Darunter wird das längste Koppelungsintervall atrialer Zusatzstimuli verstanden, deren AV-Leitung über die akzessorische Bahn blockiert ist, analog den Verhältnissen im normalen Erregungsleitenden System. Entsprechend läßt sich die effektive Refraktärperiode für die Rückwärtsleitung bestimmen, worauf hier aus methodischen Gründen verzichtet wurde.

PATIENTEN

Untersucht wurden 5 Patienten, von denen 4 elektrokardiographisch ein klassisches WPW-Syndrom (108 - 110) boten: kurzes PQ-Intervall von 0.12 msec und weniger, Verbreiterung von QRS auf mindestens 0.12 msec und eine ausgeprägte Deltawelle. Das Routine-EKG im Fall 1 gab keinen Hinweis auf das Vorhandensein eines Präexzitationssyndromes. Bei normal konfigurierten QRS-Komplexen fiel nur eine kurze PQ-Zeit von 0.12 msec auf. Die Eigenheiten der während der Untersuchung auslösbaren Tachykardien ließen indirekt auf das Vorhandensein einer akzessorischen AV-Leitung schließen. Bei komplettem Block der akzessorischen AV-Leitung war die VA-Leitung unbehindert und erlaubte das Ingangkommen von Re-entry-Tachykardien mit einer Frequenz von 230/min. Die ausführliche Analyse dieses Falles wird in Teil III der Arbeit abgeschlossen. Die klinischen Daten der hier untersuchten Patienten sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen. Die Klassifizierung der WPW-Syndrome in Typ A oder Typ B erfolgte nach der Einteilung von ROSENBAUM et al. (81).

Fall	Alter	Geschlecht	Typ	Tachykardie-anamnese	organische Herzerkrankung
1	17	m	(B)	+	-
2	24	w	B	+	-
3	38	w	B	+	Mitralstenose
4	51	m	A	+	coronare Herzerkrankung
5	44	m	B	+	coronare Herzerkrankung

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sollen zunächst kasuistisch abgehandelt und dann in einer Zusammenfassung besprochen werden.

F a l l 1

Die Besonderheiten der AV- und VA-Leitung dieses Patienten werden in Teil III der Arbeit ausführlich dargestellt. Hier sei nur kurz auf die Wirkung von Aprindin auf die Erregungsleitung und die Beeinflussung der bei diesem Patienten beobachteten supraventrikulären Tachykardie eingegangen.

Aprindin beschleunigte die Herzruhefrequenz von 100 auf 110/min. Das AH- und das HQ-Intervall sowie die QRS-Breite wurden um je 10 msec verlängert. Die QRS-Konfiguration zeigte eine geringe rechtsventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung. Supraventrikuläre Re-entry-Tachykardien konnten auch noch nach Aprindin ausgelöst werden, wobei die Auslösemechanismen durch das Pharmakon nicht beeinflusst wurden.

In Abb. 7 löst bei Sinusrhythmus (nach Gabe von 200 mg Aprindin) eine induzierte atriale Extrasystole, mit einem Kopplungsintervall von 250 msec, eine supraventrikuläre Tachykardie aus. Die für das Auftreten von Re-entry-Phänomenen obligate Verlängerung der anterograden Leitungszeit (40) ist hier - im Gegensatz zu Tachykardien, denen eine Längsdissoziation des AV-Knotens zugrunde liegt - im His-Purkinje-System gelegen (HQ-Verlängerung). Die Tachykardiefrequenz beträgt zunächst 180/min und beschleunigt sich dann schlagartig mit der Normalisierung der zunächst rechtsschenkelblockartig konfigurierten Kammerkomplexe auf 200/min.

Vor Applikation von Aprindin konnten diese Paroxysmen nur durch schnelle Vorhofstimulation mit einer Frequenz von 250/min beendet werden und zwar nur dann, wenn die AV-Leitung der letzten induzierten atrialen Erregung der Stimulationsserie blockiert wurde. Nach Applikation von

Aprindin (Abb. 7) endeten diese Paroxysmen stets spontan durch Block der akzessorischen VA-Leitung.

F a l l 2

Bei dieser Patientin wurde bei Sinusrhythmus (80/min) ein P-Delta-Intervall von 90 msec und ein PJ-Intervall von 250 msec registriert. Dabei bedeuten P-Delta-Intervall : die Strecke vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn der Delta-Welle des QRS-Komplexes und PJ-Intervall (P-Junction) : die Strecke vom Beginn der P-Welle bis zum Ende des WPW-konfigurierten Kammerkomplexes (108-110), ausgemessen in den Extremitätenableitungen. Bei maximaler Präexzitation war bereits bei Sinusrhythmus kein H-Potential in der His-Bündel-Ableitung auszumachen. Bei Frequenzbelastung blieb die AV-Leitung der akzessorischen Bahn bis zu einer Frequenz von 206/min stabil (Abb. 8 a). Das PJ-Intervall verlängerte sich nur geringgradig auf 290 msec, während das P-Delta-Intervall konstant blieb. Bei einer Frequenz von 210/min trat ein intermittierender Block der akzessorischen Bahn auf. Nach abrupter Beendigung der Stimulation wurde bei Sinusrhythmus sofort wieder das Bild der Praeexzitation sichtbar.

Bei ventrikulärer Stimulation folgte bis zu einer Frequenz von 150/min jedem Kammerkomplex eine retrograde Vorhofdepolarisation mit einem QA'-Intervall von 100 msec (Abb. 8 b). Das QA'-Intervall bezeichnet den Zeitraum vom Beginn des Kammerkomplexes in den Extremitätenableitungen bis zum Beginn der retrograden Vorhoferregung in der bipolaren Vorhofableitung. Bei Beschleunigung der Kammerfrequenz auf 200/min wurde ein 2 : 1 Block der akzessorischen VA-Leitung registriert.

Die effektive Refraktärperiode der akzessorischen Bahn lag bei den verschiedenen Grundfrequenzen bei folgenden A_1A_2 -Intervallen :

Frequenz	79/min	100/min	120/min	150/min
ERP	270 msec	270 msec	240 msec	220 msec ^x

x) effektive Refraktärperiode des Vorhofs

Jede, innerhalb der effektiven Refraktärperiode der akzessorischen Bahn einfallende, atriale Extrasystole wurde supra His blockiert; es war also stets auch die effektive Refraktärperiode des AV-Knotens erreicht. Re-entry-Phänomene konnten daher nicht ausgelöst werden.

Unter der Infusion von Aprindin konnte bereits nach 20 min (entsprechend der Applikation von 130 mg Wirksubstanz) eine Beeinträchtigung der akzessorischen AV- und VA-Leitung erfaßt werden. Bei atrialer Stimulation trat bereits bei einer Frequenz von 100/min ein 2 : 1 Block der akzessorischen AV-Leitung auf (Abb. 8 c), und bei ventrikulärer Stimulation war bei einer Frequenz von 120/min keine Rückleitung mehr zu beobachten (Abb. 8 d).

Wurde, vom Sinusrhythmus ausgehend, die atriale Frequenz schnell auf 150/min gesteigert, so trat (Abb. 9) nach dem 7. Stimulus eine Normalisierung der QRS-Komplexe auf; die AV-Leitung der akzessorischen Bahn war blockiert. Die Stimulation wurde für ca. 30 sec beibehalten und dann abrupt beendet. Bei Sinusrhythmus bestand die Normalisierung von QRS für einige Zeit fort, obgleich bei dieser Frequenz vor der Stimulation stets eine stabile Leitung über die akzessorische Bahn möglich gewesen war.

Nach Applikation der Gesamtdosis von Aprindin war die akzessorische Leitungsbahn komplett blockiert. Retrograd war bei ventrikulärer Stimulation mit einer Frequenz von 100/min keine Leitung möglich. Die effektive Refraktärperiode des AV-Knotens lag bei Sinusrhythmus (88/min) bei einem A_1A_2 -Intervall von 340 msec.

F a l l 3

Bei dieser Patientin war bei Sinusrhythmus (68/min) ein P-Delta-Intervall von 120 msec und ein PJ-Intervall von 240 msec zu registrieren. Im His-Bündel-Elektrogramm war ein H-Potential sichtbar, das 20 msec vor der Deltawelle gelegen war. Bei atrialer Stimulation bis zu einer Frequenz von 200/min verlängerte sich das PJ-Intervall auf 290 msec bei gleichbleibendem P-Delta-Intervall. Bei einer Stimulationsfrequenz von 206/min trat ein Block der akzessorischen AV-Leitung auf. Die Kammerkomplexe waren jetzt supraventrikulär konfiguriert. Ein H-Potential im Abstand von 40 msec ging ihnen voraus. Nach Beendigung der atrialen Stimulation folgte der letzten induzierten Vorhoferregung ein atriales Echo und eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 206/min kam in Gang. Dabei betrug das QA' -Intervall 90 msec (Abb. 10).

Die hämodynamischen Auswirkungen dieser Tachykardie zeigten sich in der Anhebung des PC-Mitteldruckes von 9 auf 20 mm Hg (Abb. 11).

Die effektive Refraktärperiode der akzessorischen Bahn lag bei Sinusrhythmus (68/min) bei einem A_1A_2 -Intervall von 270 msec und betrug bei einer Grundfrequenz von 120/min 290 msec. Wurden atriale Extrasystolen während der effektiven Refraktärperiode der akzessorischen Bahn induziert, so erfolgte die AV-Leitung ausschließlich auf dem normalen AV-Leitungsweg. Diesen Kammerkomplexen folgte stets ein atriales Echo, das eine supraventrikuläre Tachykardie einleitete (Abb. 12 b).

Bereits nach 10 minütiger Infusion von Aprindin (entsprechend 100 mg Wirksubstanz) trat ein kompletter Block der akzessorischen AV-Leitung auf, der noch 2 Stunden nach Beendigung der Untersuchung in einem Routine-EKG nachgewiesen werden konnte.

Nach der vollen Dosis von Aprindin betrug die Sinusfrequenz 87/min. Dabei konnte ein AH-Intervall von 100 msec und ein HQ-Intervall von 70 msec ausgemessen werden. Vorzeitig induzierte atriale Extrasystolen konnten in keinem Fall bei Sinusrhythmus und bei einer Vorhoffrequenz von 120/min atriale Echophänomene oder supraventrikuläre Tachykardien auslösen, selbst wenn die anterograde Leitung dieser Extrasystolen, bei einem AH-Intervall von 330 msec, auf mehr als 400 msec verlängert war (Abb. 12 c). Die VA-Leitung war bei einer ventrikulären Stimulationsfrequenz von 100/min blockiert.

F a l l 4

Bei Sinusrhythmus (70/min) war die Präexzitation deutlich ausgeprägt. Bei einem P-Delta-Intervall von 130 msec betrug das PJ-Intervall 300 msec. H-Potentiale waren in der His-Bündel-Ableitung nicht sichtbar. Bei schneller Vorhofstimulation bis zu einer Frequenz von 190/min war eine 1 : 1 Überleitung der akzessorischen Bahn zu beobachten, ohne daß das P-Delta-Intervall sich wesentlich änderte. Mit Überschreiten dieser Frequenz trat ein 2 : 1 Block der akzessorischen Bahn auf. Nur noch jeder 2. Vorhoferregung folgte ein QRS-Komplex mit WPW-Konfiguration. Nach Beendigung der atrialen Stimulation zeigten bei Sinusrhythmus alle QRS-Komplexe das Vollbild der Präexzitation (Abb. 14 oben).

Bei Sinusrhythmus und bei vorgegebener Grundfrequenz von 120/min und 150/min wurden vorzeitige atriale Stimuli, die zu einer Vorhoferregung führten, stets über die akzessorische Bahn geleitet. Die effektive Refraktärperiode der akzessorischen AV-Leitung war gegeben durch die effektive Refraktärperiode des Vorhofs (Abb. 13 oben).

Frequenz	70/min	100/min	120/min	150/min
ERP	300 msec	270 msec	270 msec	240 msec

Bei ventrikulärer Stimulation war bis zu einer Frequenz von 115/min eine konstante 1 : 1 VA-Leitung mit einem QA'-Intervall von 140 msec zu beobachten. Bei Überschreiten dieser Frequenz trat ein Block der VA-Leitung vom Typ Mobitz II auf.

Nach der Infusion von Aprindin konnte keine Änderung der Herzruhefrequenz festgestellt werden. Bei einem P-Delta-Intervall von 160 msec und einem PJ-Intervall von 310 msec war jetzt zu Beginn der Deltawelle ein H-Potential auszumachen (AH-Intervall 100 msec). Bei atrialer Stimulation trat bei Erreichen einer Frequenz von 146/min ein Block der akzessorischen AV-Leitung auf. Nach Beendigung der schnellen Vorhofstimulation behielten die beiden ersten QRS-Komplexe ihre supraventrikuläre Konfiguration bei, obgleich die entsprechenden RR-Intervalle mit 820 msec und 880 msec den Erregungsintervallen bei Sinusrhythmus entsprachen (Abb. 14 unten).

Die Prüfung der effektiven Refraktärperiode der akzessorischen Bahn ergab (Abb. 13 unten) :

Frequenz	75/min	100/min	120/min
ERP	370 msec	350 msec	350 msec

Die Beeinflussung der VA-Leitung wurde aus technischen Gründen in diesem Fall nicht durchgeführt.

F a l l 5

Bei Sinusrhythmus (90/min) betrug das P-Delta-Intervall 110 msec und das PJ-Intervall 230 msec. 10 msec vor der Deltawelle wurde ein H-Potential sichtbar (Abb. 15 a). Bei atrialer Stimulation trat ein Block der akzessorischen Bahn bei einer Frequenz von 120/min auf. Wurde bei weiterer Frequenzbeschleunigung auf 128/min das AH-Intervall auf 140 msec verlängert, so folgte dem QRS-Komplex ein atriales Echo und eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 166/min wurde eingeleitet.

Bei ventrikulärer Stimulation war eine konstante VA-Leitung bis zu einer maximalen Stimulationsfrequenz von 200/min möglich. Die effektive Refraktärperiode der akzessorischen Bahn lag bei Sinusrhythmus bei 520 msec (A_1A_2 -Intervall). Atriale Umkehrsystolen traten dann auf, wenn bei weiterer Verkürzung des Kopplungsintervalles das AH-Intervall der ausschließlich auf normalem Weg propagierten Erregung eine Verlängerung auf 150 msec erfuhr. Dabei betrug das QA' -Intervall 140 msec. Ein atriales Echo leitete stets eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 170/min ein (Abb. 15 b).

Bereits nach 100 mg Aprindin verschwand die Deltawelle bei Sinusrhythmus mit einer mittleren Frequenz von 87/min. Das AH-Intervall betrug 100 msec, das HQ-Intervall 50 msec (Abb. 15 c). Vorzeitige atriale Erregungen lösten Umkehrsystolen aus, wenn das AH-Intervall 140 msec erreichte. Auch jetzt kamen regelmäßig Re-entry-Tachykardien in Gang, deren Frequenz jedoch nur 156/min betrug.

Nach 200 mg Aprindin war unverändert ein Block der akzessorischen AV-Leitung bei Sinusrhythmus (90/min) festzustellen. Atriale Umkehrsystolen konnten ausgelöst werden, wenn das AH-Intervall induzierter atrialer Extrasystolen 130 msec erreichte. Dabei betrug das QA'-Intervall 180 msec. Den Echoschlägen folgten auch jetzt Re-entry-Tachykardien mit einer Frequenz von 150/min (Abb. 15 d).

Bei der Prüfung der VA-Leitung war auf der höchsten Stimulationsstufe von 200/min ein 2 : 1 Block zu beobachten.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Beeinflussung der akzessorischen AV-Leitung :

Eine besonders eindrucksvolle Beeinträchtigung der akzessorischen AV-Leitung war bei den Patienten 2 und 3 nachzuweisen. Während vor der Applikation von Aprindin die akzessorische Bahn bis zu einer Stimulationsfrequenz von mehr als 200/min stabil anterograd leitete, war nach der Applikation des Pharmakons bereits bei Sinusrhythmus ein kompletter Block der akzessorischen Bahn vorhanden. Dieser negativ dromotrope Effekt war auch - weniger ausgeprägt - in den Fällen 4 und 5 nachzuweisen (Tabelle 14).

2. Beeinflussung der akzessorischen VA-Leitung :

Die Depression der retrograden Leitung war - ebenso wie die der anterograden Leitung - in den Fällen 2 und 3 deutlich. Im Fall 1 kann man indirekt auf eine Beeinträchtigung der VA-Leitung schließen; denn im Leerversuch war bei den Re-entry-Tachykardien eine stabile VA-Leitung bei einer Frequenz von 230/min zu beobachten, während nach Aprindin bei einer niedrigeren Tachykardiefrequenz von 200/min Blockierungen der VA-Leitung zur spontanen Beendigung der Paroxysmen führte. Im Fall 5 war eine Beeinträchtigung weniger ausgeprägt. Aus technischen Gründen wurde sie in Fall 4 nicht geprüft (Tabelle 15).

3. Heterodromie der akzessorischen Bahn :

Bei den Patienten 1, 4 und 5 war im Leerversuch eine ausgeprägte Heterodromie der akzessorischen Bahn nachzuweisen. Diese blieb auch nach Gabe von Aprindin in den Fällen 1 und 5 erhalten. (Bei Patient 4 ist keine Aussage wegen o.g. Gründe möglich.)

4. Beeinflussung der effektiven Refraktärperiode der akzessorischen Bahn :

Nur bei einem Patienten konnte nach Aprindin die effektive Refraktärzeit bestimmt werden (Fall 4), da hier die AV-Leitung der akzessorischen Bahn nicht völlig blockiert war. Sie war bei allen geprüften Frequenzstufen verlängert (Tabelle 16).

5. Postdrive Depression :

Dieses Phänomen trat bei zwei Patienten (Fall 2 und Fall 4) nach Medikamentengabe auf. Es beschreibt den in den Kasuistiken der beiden Patienten ausführlich geschilderten Vorgang, daß sich WPW-konfigurierte Kammerkomplexe nach abrupter Beendigung einer Stimulationsserie für eine individuell unterschiedlich lange Zeit, die auch von der Länge der Stimulationsserie abhängt, normalisieren.

6. Beeinflussung der Re-entry-Tachykardien :

Re-entry-Tachykardien ließen sich bei drei der fünf Patienten im Leerversuch regelmäßig auslösen. Nach Aprindin wurden diese Paroxysmen in Fall 3 verhindert, endeten im Fall 1 nach kurzer Zeit spontan und zeigten lediglich eine geringe Verlangsamung der Frequenz im Fall 5.

TEIL III

Unidirektionaler Block einer akzessorischen AV-Verbindung.

Ausführliche Kasuistik von Patient 1 aus Teil II der Arbeit.

EINLEITUNG

Rosen (79) berichtete kürzlich von einer Patientin mit einem WPW-Syndrom, bei der während atrialer Stimulation bei Überschreiten einer Frequenz von 80/min ein Block der akzessorischen Bahn auftrat. Durch vorzeitig induzierte atriale Erregungen konnte immer dann, wenn die AH-Verlängerung 300 msec betrug, eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 128 - 134/min ausgelöst werden. Der Autor argumentiert, daß dieser Tachykardie eine Längsdissoziation des AV-Knotens zugrunde liegen müsse, weil die Leitungseigenschaften akzessorischer Bahnen sich nicht wesentlich unterscheiden dürften in anterograder und retrograder Richtung.

Befunde aus Teil II der Arbeit und die Befunde anderer Autoren sprechen jedoch dafür, daß eine Heterodromie der akzessorischen Bahnen eher die Regel ist (60, 74, 75, 84, 96). Wie die hier mitgeteilte Beobachtung wahrscheinlich macht, kann diese Heterodromie so extrem sein, daß bei komplettem Block der AV-Leitung eine 1 : 1 VA-Leitung bis zu einer Frequenz von 230/min möglich ist. Somit könnten supraventrikuläre Tachykardien über eine laterale AV-Verbindung (Kent'sches Bündel) entstehen, ohne daß die akzessorische Verbindung je durch eine entsprechende Deformierung von QRS in Erscheinung tritt.

Die Bedeutung der mitgeteilten Beobachtung liegt ferner darin, daß grundsätzliche Unterschiede aufgezeigt werden können zwischen Knotentachykardien und solchen, bei denen das Kammermyokard in die Re-entry-Bahn einbezogen ist.

FALLBESCHREIBUNG

Aus der Anamnese des 17-jährigen Patienten waren über Stunden anhaltende Tachykardieanfälle bekannt. Das Routine-EKG zeigte eine kurze PQ-Zeit ohne deformierten QRS-Komplex. Auch auf früher angefertigten EKG-Streifen war nie eine auch nur angedeutete Deltawelle zu erkennen.

Zu Beginn der Untersuchung bestand eine Sinustachykardie von 100/min. Das PQ-Intervall von 120 msec unterteilte sich in eine intraatriale Erregungsausbreitung von 30 msec (PA-Intervall), eine AH-Zeit von 45 msec und ein HQ-Intervall von 45 msec (Abb. 16 a). Das A-Potential in der atrialen EKG-Ableitung wurde 10 msec nach Beginn von P registriert und lag damit 20 msec vor dem A-Potential in der His-Bündel-Ableitung. Bei gelegentlich einfallenden linksventrikulären Extrasystolen waren umgekehrt die A-Potentiale in der His-Bündel-Ableitung 20 msec vor den Potentialen der bipolaren Vorhofableitung auszumachen (Abb. 16 b).

Wurde die Vorhoffrequenz durch Stimulation auf 200/min erhöht, so verlängerte sich das AH-Intervall nur unbedeutend auf 80 msec. Das HQ-Intervall blieb gleich. Die QRS-Konfiguration zeigte keine Zeichen einer Präexzitation (Abb. 17, QRS-Komplexe 1 - 5). Fiel bei dieser Grundfrequenz ein Teststimulus 190 msec nach dem letzten Impuls der Basisfrequenz (S_1S_2 -Intervall) ein, so wurde diese vorzeitig induzierte Erregung mit einem AH-Intervall von 120 msec übergeleitet. Der nachfolgende QRS-Komplex war gleichfalls supraventrikulär konfiguriert und von einer zusätzlichen Vorhoferregung (A') gefolgt, die zuerst in

der bipolaren Vorhofableitung und 20 msec später in der His-Bündel-Ableitung registriert wurde. Dieses A'-Potential leitete eine supraventrikuläre Tachykardie mit normal konfigurierten QRS-Komplexen ein. Die Frequenz der Tachykardie lag bei 230/min. Den Kammerkomplexen ging ein H-Potential im Abstand von 50 msec voraus. Jedem QRS-Komplex folgte ein A'-Potential im Abstand von 110 msec (Abb. 17).

Wurde die Vorhoffrequenz auf 286/min (SS = 210 msec) erhöht, so folgten die Vorhöfe der schnellen Stimulation. Bei dieser hohen Frequenz trat jedoch ein AV-Block II^o mit Wenckebachperiodik ein. Wurde die Stimulation so abgebrochen, daß die AV-Erregungsleitung der letzten induzierten atrialen Erregung blockiert wurde, so war damit stets der Paroxysmus zu beenden. Wurde die letzte induzierte Vorhoferregung jedoch übergeleitet, so folgte diesem QRS-Komplex erneut ein A'-Potential und die Tachykardie kam mit der ihr eigenen Frequenz von 230/min wieder in Gang.

Betrug bei Sinusrhythmus das Kopplungsintervall induzierter vorzeitiger Stimuli 360 msec, so wurde die induzierte Erregung ohne wesentliche Verlängerung des AH-Intervalles übergeleitet. Bei Verlängerung des HQ-Intervalles um 40 msec war der nachfolgende QRS-Komplex rechtsschenkelblockartig deformiert. Diesem Kammerkomplex folgte im Abstand von 170 msec ein A'-Potential, das eine supraventrikuläre Tachykardie einleitete. Auch der zweite Kammerkomplex war noch aberrant konfiguriert. Alle nachfolgenden Kammerkomplexe zeigten jedoch keine wesentlichen Störungen der intraventrikulären Erregungsausbreitung. Auch bei dem zweiten rechtsschenkelblockartig konfigurierten QRS-Komplex betrug das QA'-Intervall 170 msec, während es sich bei dem nachfolgenden normal konfigurierten Kammerkomplex schlagartig auf 110 msec verkürzte (Abb. 18 a).

Wurde das Kopplungsintervall auf 280 msec verkürzt, so war auch jetzt nur eine unbedeutende Verlängerung des AH-Intervalles auf 85 msec zu registrieren. Das HQ-Intervall hatte sich jedoch deutlich weiter verlängert. Die QRS-Konfiguration entsprach einem kompletten Linkschenkelblock. Diesem Kammerkomplex folgte ein A'-Potential im Abstand von 110 msec (QA'-Intervall). In der His-Bündel-Ableitung konnte 90 msec nach diesem A'-Potential ein H-Potential registriert werden, dem jedoch kein Kammerkomplex nachfolgte. Eine Tachykardie kam in diesem Fall nicht in Gang (Abb. 18 b).

Wurde die Grundfrequenz auf 150/min beschleunigt, so war es auch jetzt möglich, durch vorzeitig induzierte Erregungen supraventrikuläre Tachykardien auszulösen. Sie kamen in Gang, wenn das PQ-Intervall des induzierten Schlages 200 msec erreichte. In Abb. 18 c führt bei dieser Grundfrequenz ein mit einem S_1S_2 -Intervall von 250 msec einfallender Zusatzstimulus zu einer Verlängerung des AH-Intervalles auf 90 msec. Das nachfolgende HQ-Intervall ist nicht verlängert; der Kammerkomplex zeigt keine Aberranz. Ihm folgt nach 110 msec ein A'-Potential, das eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 230/min einleitet.

Die bei den verschiedenen Grundfrequenzen registrierten kürzest möglichen AA'-Intervalle wurden einander gegenübergestellt: bei Sinusrhythmus (100/min) war das kürzeste AA'-Intervall 310 msec, bei einer Frequenz von 120/min 300 msec und bei einer Frequenz von 150/min 210 msec.

Ob nach einzelnen, mit kurzen Kopplungsintervallen einfallenden Extraschlägen eine Tachykardie in Gang kam oder ein atriales Echo in anterograder Richtung blockiert wurde, war abhängig von dem Refraktäritätsstadium im His-Purkinje-System. Führt die induzierte Erregung zu einem linkschenkelblockartig konfigurierten QRS-Komplex, so folgte dem A'-Potential zwar eine Depolarisation des His'schen Bündels, aber keine Kammerdepolarisation. Eine supravent-

rikuläre Tachykardie kam nicht in Gang (Abb. 18 b). Folgte dem A'-Potential jedoch eine Kammererregung, so stellte sich immer ein Paroxysmus ein, der nur durch Overdrive beendet werden konnte (Abb. 18 a und c). Wurde ein solcher Paroxysmus bei langsamer Grundfrequenz ausgelöst (Abb. 19), so waren häufig die ersten Kammerkomplexe rechtsschenkelblockartig deformiert. Die Frequenz der Tachykardie betrug dabei zunächst 200/min und beschleunigte sich schlagartig mit der Normalisierung der intraventrikulären Erregungsausbreitung auf 230/min.

Der in Abb. 19 registrierte Beginn eines Paroxysmus zeigt als Besonderheit, daß hier bei einem Kopplungsintervall des Einzelstimulus von 230 msec ein Block intra His (split H) zu einer geringen Aberranz des ersten QRS-Komplexes führt. Bei der hier angedeuteten Rechtsverspätung beträgt das erste QA'-Intervall 130 msec.

Wurden während einer Tachykardie vorzeitige Stimuli im Vorhof induziert, so führten sie zu einer deutlichen Verkürzung des H_1H_2 -Intervalles und zu einer geringeren Verkürzung des R_1R_2 -Intervalles. Bei dieser Verkürzung des H_1H_2 -Intervalles waren refraktäritätsbedingt die QRS-Komplexe rechtsschenkelblockartig deformiert; die Rechtsschenkelblockkonfiguration konnte für 1 - 2 Schläge fortbestehen. Bemerkenswert war auch hier wieder die Abhängigkeit des QA'-Intervalles von der QRS-Konfiguration. Bei rechtsschenkelblockartig deformierten Kammerkomplexen beträgt das QA'-Intervall 170 msec, bei allen anderen QRS-Komplexen nur 110 msec.

I N T E R P R E T A T I O N

Der elektrophysiologische Befund einer kurzen PQ-Zeit bei normal konfigurierten QRS-Komplexen wird als LGL-Syndrom (57) bezeichnet. Das Ausbleiben der AH-Verzögerung bei Frequenzbelastung (11) spricht für eine Besonderheit der Erregungsleitung zwischen Vorhof und His'schem Bündel. Dieser Befund kann damit erklärt werden, daß die Erregung über eine akzessorische Bahn, die den Ausläufern des posterioren Internodaltraktes entspricht (James'sches Bündel), den AV-Knoten oder Teile des AV-Knotens umgeht und damit die physiologische Erregungsverzögerung im nodalen Bereich unterbleibt (49).

Bei den unter bestimmten Versuchsbedingungen auszulösenden, supraventrikulären Tachykardien handelt es sich um Re-entry-Tachykardien, die durch eine akzessorische AV-Verbindung ermöglicht werden, welche zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel zu vermuten ist. Da die Kammerkomplexe auch bei Frequenzbelastung und entsprechender Verlängerung des AH-Intervalles stets normal konfiguriert waren und ein Kent'sches Leitungsmuster nicht nachgewiesen werden konnte, ist ein konstanter Block dieser akzessorischen Bahn in anterograder Richtung anzunehmen. Auf ihr Vorhandensein kann nur indirekt geschlossen werden.

Bei den A'-Potentialen handelt es sich um atriale Umkehrschläge, die bei konstantem, unidirektionalem Block der akzessorischen AV-Verbindung immer dann in Erscheinung treten, wenn eine ausreichende Verzögerung der anterograden Erregungsleitung über den normalen AV-Leitungsweg auftritt. Die ungewöhnliche Reihenfolge der Depolarisationen in der Vorhofableitung und in der His-Bündel-Ableitung ist einmal durch die Lage der bipolaren Ableitungs-elektrode an der lateralen, kaudalen Wand des rechten Vorhofes (Abb. 20 a) und zum anderen durch die, durch die Einmündungsstelle der akzessorischen Bahn bestimmten, veränderten Erregungsausbreitung zu erklären.

Bei Ableitung der Vorhofpotentiale an der lateralen Wand des rechten Vorhofs ist bei Sinusrhythmus eine Depolarisation 20 msec vor der AV-Knoten-nahen Vorhofdepolarisation in der His-Bündel-Ableitung zu registrieren (Abb. 20 b). Bei linksventrikulären Extrasystolen (Abb. 20 c) wurde der rechte Ventrikel und damit die akzessorische Bahn verzögert erreicht. Die VA-Rückleitung erfolgt jetzt über den AV-Knoten. Daher sind die Vorhofpotentiale in der His-Bündel-Ableitung vor den Vorhofpotentialen in der bipolaren Vorhofableitung gelegen. Bei atrialen Umkehrsystolen, die über die postulierte, laterale AV-Verbindung geleitet werden, ist es verständlich, daß Potentiale im kaudalen, lateralen Vorhof (bipolare Vorhofableitung) vor Potentialen in der Nähe des AV-Knotens (His-Bündel-Ableitung) registriert werden können (Abb. 20 d).

Die QA'-Intervalle waren in Abhängigkeit vom ventrikulären Erregungsablauf unterschiedlich lang. Bei normal konfigurierten und bei linksschenkelblockartig deformierten Kammerkomplexen betrug das QA'-Intervall konstant 110 msec. Bei rechtsschenkelblockartig konfigurierten Kammerkomplexen war regelmäßig ein QA'-Intervall von 170 msec zu beobachten. Im ersten Fall erklärt sich das kurze QA'-Intervall durch eine, ohne Verzögerung erfolgende Aktivierung des rechten Ventrikels. Beim Auftreten eines Rechtsschenkelblocks wird jedoch der rechte Ventrikel verzögert aktiviert, und die Erregungsfront dringt erst nach einer entsprechenden Latenz in die akzessorische Bahn ein. Hieraus resultiert eine Verlängerung des QA'-Intervalles auf 170 msec. Die QA'-Intervalle waren bei gleicher QRS-Konfiguration auch bei unterschiedlichen AH- und HQ-Zeiten nicht variabel.

Obligate Voraussetzung für das Auftreten von atrialen Umkehrsystolen war auch in diesem Fall eine Verlängerung der AV-Leitung, wobei diese Verzögerung entweder isoliert im AV-Knoten (Abb. 18 c) oder vorwiegend im His-Purkinje-System gelegen sein konnte (Abb. 18 a und b). Die ver-

längerte PQ-Zeit erlaubte die Erholung des Vorhofes und ermöglichte nach Beendigung seiner Refraktärzeit den Wiedereintritt der Erregung. Das bei konstanter Grundfrequenz kürzest mögliche AA'-Intervall wurde damit durch die Refraktärzeit des Vorhofs bestimmt. Entsprechend einer Verkürzung seiner Refraktärzeit bei Frequenzerhöhung traten Echophänomene bereits bei kürzeren PQ-Zeiten auf. Das kürzeste AA'-Intervall wurde kleiner.

Die Abhängigkeit der Auslösemechanismen, der Frequenz und der Beendigung dieser Paroxysmen von Änderungen der Leitungsverhältnisse beweist, daß den Tachykardien ein Re-entry-Mechanismus zugrunde liegt (20, 89). Eine supraventrikuläre Tachykardie trat immer dann auf, wenn dem atrialen Echo ein ventrikuläres Echo folgte. Wurde die AV-Leitung infra His blockiert (Abb. 18 b), kam keine supraventrikuläre Tachykardie in Gang. Entscheidend für den Block des atrialen Echos infra His war eine Restrefraktärität des His-Purkinje-Systems. Wurde die Erregungsausbreitung des induzierten Schlasses im His-Purkinje-System so gestört, daß ein Linksschenkelblock mit entsprechender HQ-Verlängerung resultierte, war das atriale Echo infra His blockiert. Ging eine vorzeitige Erregung mit einer HQ-Verlängerung und einem Rechtsschenkelblock einher, so erfolgte der Wiedereintritt in das His-Purkinje-System (H_2H_3) entsprechend der längeren Rückleitungszeit bei rechtsschenkelblock-konfigurierten Kammerkomplexen später. Ein Block infra His trat nicht auf. Die Frequenz der supraventrikulären Tachykardie lag bei 200/min, wenn die Kammerkomplexe rechtsschenkelblockartig deformiert waren. Eine Normalisierung der intraventrikulären Erregungsausbreitung führte schlagartig zu einer Frequenzbeschleunigung auf 230/min. Da die Summe der Laufzeiten aller Teile des Re-entry-Kreises die Frequenz einer Re-entry-Tachykardie bestimmen (3), spricht diese beobachtete Frequenzbeschleunigung bei Wegfall der rechtsventrikulären Erregungsausbreitungsstörung ebenfalls dafür, daß der rechte Ventrikel Glied des Re-entry-Kreises ist. Auch der Terminationsmechanismus war beweisend für das Vorliegen eines Re-entry-Phänomens.

So konnten Tachykardien durch Overdrive immer nur dann beendet werden, wenn bei der gewählten hohen Frequenz der Stimuli ein AV-Block II^o mit Wenckebachperiodik auftrat und die AV-Leitung der letzten induzierten Vorhoferregung blockiert wurde (89).

DISKUSSION

Aus klinischen Beobachtungen und tierexperimentellen, elektrophysiologischen Befunden ist bekannt, daß ein höhergradiger Block der Erregungsleitung in der einen Richtung eine unbeeinträchtigte Erregungsleitung in der anderen Richtung nicht ausschließt (85). Befunde aus Teil II der Arbeit und Mitteilungen anderer Autoren machen wahrscheinlich, daß eine Heterodromie auch bei akzessorischen AV-Verbindungen nicht ungewöhnlich ist (60, 74, 75, 84, 96). Wie die mitgeteilte Beobachtung wahrscheinlich macht, kann diese Heterodromie so ausgeprägt sein, daß eine akzessorische AV-Verbindung das Auftreten von Echophänomenen und Re-entry-Tachykardien ermöglicht, ohne sich je elektrokardiographisch zu manifestieren. Dabei stellt sich die Frage, ob es Hinweise gibt, die eine Differenzierung zwischen Re-entry-Tachykardien erlauben, denen eine so verborgene AV-Bahn zugrunde liegt und solchen, die auf einer Längsdissoziation des AV-Knotens beruhen.

Für Re-entry-Vorgänge gilt ganz allgemein, daß eine bestimmte Relation zwischen der Laufzeit der Erregung im Re-entry-Pfad und der Dauer der Refraktärperiode in den beteiligten Strukturen gegeben sein muß, damit ein Re-entry manifest werden kann (3). Das bedeutet z.B., daß bei der Auslösung eines Echophänomens eine definierte Verzögerung der Erregungsleitung obligat ist, damit der Wiedereintritt der Erregung in den zuerst erregten Teil des Re-entry-Pfades nach Ablauf dessen Erholungsphase erfolgen kann (40).

So konnte nachgewiesen werden, daß Echophänomene - denen eine Längsdissoziation des AV-Knotens zugrunde liegt - immer dann auftreten, wenn das AH-Intervall einer atrialen Extrasystole einen kritischen Wert erreichte. Im vorliegenden Fall traten Echophänomene auch erst dann auf, wenn die PQ-Zeit induzierter atrialer Extrasystolen einen kritischen Wert überschritt. Die Vermutung, daß das kürzest mögliche AA-Intervall durch die Refraktärzeit des

Vorhofs bestimmt wurde, kann durch die Beobachtung gestützt werden, daß sich dieses kritische AA' -Intervall bei Steigerung der Grundfrequenz in ähnlicher Weise verkürzte wie die effektive Refraktärperiode des Vorhofs.

Im vorliegenden Fall machte es das besondere Verhalten der Erregungsleitung zwischen Vorhof und His'schem Bündel (LGL-Syndrom) möglich, wesentliche Unterschiede zwischen supraventrikulären Tachykardien, die die Kammern in ihre Re-entry-Bahn einbeziehen und solchen, die die Kammern nicht mit einbeziehen, aufzuzeigen. Wegen der geringen Verlängerung des AH -Intervalles traten bei langsame Grundfrequenz ausgeprägte Erregungsausbreitungsstörungen im His-Purkinje-System auf, wenn atriale Extrasystolen mit kurzem Kopplungsintervall induziert wurden. Dies machte es möglich, die Abhängigkeit der Re-entry-Phänomene von der intraventrikulären Erregungsausbreitung nachzuweisen.

So fand sich bei gleichbleibender QRS-Konfiguration ein konstantes QA' -Intervall; eine feste zeitliche Beziehung zum H-Potential ließ sich nicht nachweisen. Wenn für die retrograde Leitung der akzessorischen Bahn gilt, daß sie, ähnlich wie die anterograde Leitung, keine wesentlichen Änderungen ihrer Leitungszeit zeigt, so ist eine fixe Kopplung des atrialen Echos an die Kammererregung zu erwarten. Wird die Kammer, der die akzessorische Bahn entspringt, verspätet aktiviert (funktioneller Schenkelblock), so resultiert erwartungsgemäß eine Verlängerung von QA' . Bleibt zu Beginn einer Tachykardie ein solcher funktioneller Schenkelblock fortbestehen, bei dem die Mündungsstelle der akzessorischen Bahn mit Verzögerung erreicht wird, so muß die Normalisierung der intraventrikulären Erregungsausbreitung zu einer Verkürzung des QA' -Intervalles und damit einer Beschleunigung der Tachykardiefrequenz führen (3).

Diese Beziehung zwischen dem Auftreten von Echophänomenen und der intraventrikulären Erregungsausbreitung läßt sich nur dann nachweisen, wenn bei Sinusrhythmus die effektive Refraktaerperiode des AV-Knotens kleiner ist als die volle Erholungszeit des His-Purkinje-Systems - wenn also durch induzierte atriale Extrasystolen refraktäritätsbedingte Leitungsstörungen im His-Purkinje-System provoziert werden (64, 92).

Andernfalls wird die notwendige PQ-Verlängerung, die den Wiedereintritt der Erregung in den Vorhof ermöglicht, ausschließlich durch eine Verzögerung der nodalen Erregungsleitung zustande kommen. Da dann keine Erregungsausbreitungsstörungen im His-Purkinje-System auftreten, wird das Kopplungsintervall atrialer Echosystolen, auch auf das H-Potential bezogen (HA'), konstant sein. Eine Differenzierung zwischen Echophänomenen, denen eine akzessorische Bahn mit unidirektionellem Block oder eine Längsdissoziation des AV-Knotens zugrunde liegt, ist unter diesen Bedingungen nach den oben genannten Bedingungen nicht möglich.

Hier wären unter Umständen Unterschiede der AV- und VA-Leitung als Hinweis auf eine akzessorische Bahn mit unidirektionellem Block anzusehen. Wenn bei atrialer Stimulation mit steigender Frequenz die AV-Leitung durch eine Zunahme des AH-Intervalles und schließlich durch eine Blockierung mit Wenckebachperiodik charakterisiert ist, bei ventrikulärer Stimulation aber bei steigender Frequenz ein gleichbleibend kurzes QA' -Intervall und Blockierungen vom Typ Mobitz II beobachtet werden, so kann dies als Argument angesehen werden, daß für die VA-Leitung nicht der AV-Knoten benutzt wurde (75).

Ist eine akzessorische Bahn für die VA-Leitung verantwortlich, so wird die atriale Erregungsausbreitung durch die Insertion dieser Bahn bestimmt, d.h. sie wird abweichend sein von der Erregungsausbreitung bei Knotentachykardien. Es bleibt jedoch zweifelhaft, ob aus herkömmlichen EKG-Ableitungen und selbst aus intraatrialen Ableitungen differentialdiagnostisch wichtige Hinweise abgeleitet werden können. Allenfalls durch Oberflächenmapping bei ventrikulärer Stimulation wäre eine genauere Information über die Lokalisation einer abnormen VA-Verbindung zu erhalten (25).

D. DISKUSSION

=====

I. METHODIK

Bereits in der Einleitung wurde auf die methodischen Schwierigkeiten bei der klinisch-therapeutischen Prüfung von Antiarrhythmika hingewiesen. Dabei wurde erwähnt, daß die Gültigkeit elektrophysiologischer Daten klinisch-experimentell überprüft werden muß.

Die hier benutzte Methode der His-Bündel-Elektrographie in Verbindung mit programmierter atrialer Stimulation erlaubt annähernd identische Versuchsbedingungen für Kontroll- und Medikamentenversuch. Für die Untersuchung wird in der Regel ein Zeitraum von zwei Stunden nicht überschritten. Sie läßt sich ohne Schwierigkeiten im Anschluß an eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung durchführen. Bei diesem akuten Experiment braucht der natürliche Verlauf einer eventuell vorliegenden, kardiologischen Erkrankung nicht berücksichtigt werden. Allerdings lassen sich vegetative Tonusschwankungen, die die untersuchten Phänomene beeinflussen können, nicht immer ausschalten. Eine psychische Beeinflussung vegetativer Funktionen kann bei den gewählten Versuchsbedingungen vernachlässigt werden. Hierzu ist anzuführen, daß die Untersuchung 1. am sedierten Patienten durchgeführt wurden, 2. keine diagnostischen Eingriffe vorausgingen, die eine eingreifende Belastung des Patienten bedeuteten, 3. die Untersuchung selbst in einem abgedunkelten Raum unter absoluter Ruhe stattfand und 4. der Zeitpunkt der Applikation des Medikamentes für den Patienten nicht erkennbar war. Ihm wurde zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung eine Dauertropfinfusion angelegt, ohne daß der Patient wußte, daß während der diagnostischen Abklärung und der ersten

Stimulationsserie die Infusionslösung physiologische Kochsalzlösung enthielt und während der zweiten Stimulationsserie das Medikament.

Dies war möglich, da das Pharmakon keine subjektiv erkennbaren Wirkungen hatte.

Eine, in der Regel bei Testung von Pharmaka durchgeführte Alternation von Leer- und Medikamentenperiode war wegen der langen Wirkungsdauer von Aprindin nicht möglich. Wie aus der Untersuchung zweier Leerversuche hervorgeht, die an zehn Patienten im Abstand von 1/2 bis 1 Stunde durchgeführt wurde, hat die Reihenfolge der Versuchsanordnung aber bei der angewandten Methode keinen Einfluß auf die Ergebnisse. Nur in Ausnahmefällen hatten sich bei dieser Studie Schwankungen der Leitungszeiten und der Refraktäritätsparameter gezeigt (73).

Während der Untersuchung war eine vollständige Gleichgewichtsverteilung der intravenös applizierten Substanz noch nicht anzunehmen. Die Aussagefähigkeit der Versuche wird dadurch jedoch nicht eingeschränkt, da einmal bei der gewählten Applikationsform das Wirkungsmaximum nach 30 min (22) erreicht ist, und da ferner nur eine qualitative Aussage angestrebt wurde.

Für jeden Untersuchten wurde die Frage einzeln beantwortet, ob die geprüften Parameter beeinflusst wurden oder nicht. Statistisch wurden die Ergebnisse im intraindividuellen Vergleich ausgewertet.

Das gewählte Verfahren erlaubt Aussagen über Veränderungen der Leitungsgeschwindigkeiten in den verschiedenen Abschnitten des erregungsleitenden Systems. Ferner können refraktäritätsbedingte Leitungsstörungen Hinweise auf Änderungen im Ablauf der Repolarisation in den einzelnen Abschnitten geben (72).

Der Aussagewert der Methode ist dann eingeschränkt, wenn die Refraktärperiode in einem weiter distal gelegenen Abschnitt kürzer ist als in einem proximalen Abschnitt des erregungsleitenden Systems. Dies ist in bezug auf Vorhof - AV-Knoten selten und kann, im gegebenen Fall, durch Erhöhung der Grundfrequenz leicht geändert werden. Im AV-Knoten dagegen werden Verlängerungen der Refraktärzeiten oft beobachtet, die dann die Bestimmung der Refraktärzeiten des His-Purkinje-Systems unmöglich machen (90).

Diese Konstellation wird am häufigsten durch Antiarrhythmika hervorgerufen, die vorwiegend die Leitfähigkeit des AV-Knotens verschlechtern. Ihre Wirkung in distalen Abschnitten ist dann nicht mehr abzuschätzen.

Die Praemedikation mit einem Pharmakon, welches die nodale Überleitungszeit verbessert (z.B. Atropin) könnte eventuell eine Wirkung des zu prüfenden Antiarrhythmikums auf den AV-Knoten aufheben und somit die Erkennung einer vielleicht nur verborgenen Beeinflussung der Refraktäritätsparameter distal gelegener Strukturen erlauben. Andererseits kann der positiv dromotrope Effekt solcher Substanzen durch die nachfolgende Gabe des zu prüfenden Pharmakons wieder aufgehoben werden (90).

Neben diesem Problem, das die Beurteilung des Verhaltens der Refraktäritätsparameter im distalen Abschnitt (His-Purkinje-System) unmöglich macht, erschweren die unterschiedlich stark frequenzabhängigen Änderungen der Refraktäritätsparameter, die tierexperimentell nachgewiesen (64) und inzwischen auch als für den Menschen verbindlich, bestätigt wurden (92), die Aussage über eine spezifische, durch das zu prüfende Pharmakon hervorgerufene Wirkungsweise.

Die hier durchgeführte Untersuchung erfolgte bei verschiedenen Basisfrequenzen. Eine Frequenzerhöhung führt zu einer ausgeprägteren Verkürzung der Refraktärperiode im His-Purkinje-System als im AV-Knoten (49, 64, 92). Die Wirkung von Pharmaka wird unter der Belastung einer hohen Frequenz im AV-Knoten besser, im peripheren Erregungsleitungssystem aber weniger gut sichtbar werden. In der Diskussion der Ergebnisse wird auf die Beeinflussung des His-Purkinje-Systems durch Aprindin noch einzugehen sein. Hier sei nur eine kritische Bewertung über den Aussagegehalt der gemessenen Parameter gegeben.

So muß gefragt werden, ob der Parameter der Sinusknotenerholungszeit das Verhalten der Spontanaktivität des Sinusknotens nach hochfrequenter Vorhofstimulation widerspiegeln kann und eine Aussage über die Beeinflussung der Phase 4 des Aktionspotentials durch ein Antiarrhythmikum gestattet (30, 36, 38, 58, 67, 80, 95). Es ist zu beachten, daß bei atrialer Stimulation hämodynamische Parameter verändert werden, die entweder direkt (21) oder indirekt, d.h. reflektorisch, die Erregungsbildung beeinflussen. FERRER (30) weist darauf hin, daß eine echte Belastungsprüfung des Sinusknotens nur dann möglich ist, wenn alle induzierten Erregungen wirklich in den Sinusknoten gelangen. Liegt dagegen ein partieller Eintrittsblock vor (41), so wird die Zahl der Depolarisationen des Sinusknotens geringer sein, z.B. im Verhältnis 2 : 1 oder 3 : 1. Da das Phänomen der Overdrive Suppression von der Depolarisationsfrequenz des Sinusknotens abhängt, wird in solchen Fällen nur eine geringe Beeinflussung der Automatie zu erwarten sein.

Ebenso muß das Ergebnis für die Bestimmung der vollen Erholungszeit des AV-Knotens bei dem Kollektiv, welches für diese Arbeit zur Verfügung stand, vorsichtig bewertet werden. Bei fünf der zehn untersuchten Patienten zeigte eine kurze PQ-Zeit eine besonders gute Leitung über den AV-Knoten an. Bei diesen Patienten verläuft die Kurve der Abhängigkeit der Erregungsintervalle des His'schen

Bündels (H_1H_2) von den Kopplungsintervallen der atrialen Zusatzstimuli (A_1A_2) über eine weite Strecke auf der 450-Achse. Eine exakte Festlegung der beginnenden Abweichung von dieser Linie ist oft schwierig.

Einschränkend sollte bei dem Versuch der Korrelation bekannter elektrophysiologischer Größen mit den hier gemessenen Parametern bedacht werden, daß es sich dabei um Werte handelt, die Funktionen der verschiedensten elektrophysiologischen Phänomene darstellen. So wird die Erregungsleitung durch Änderungen des Ruhemembranpotentials, des Schwellenpotentials, der Depolarisationsgeschwindigkeit (dV/dt) und der Dauer des Aktionspotentials und damit der Dauer der relativen und absoluten Refraktärperiode beeinflusst (2, 49, 98, 99).

Im Rahmen der Diskussion der Methodik erhebt sich die Frage nach der Verlässlichkeit der Messungen. Die exakte Wiedergabe der registrierten Zeitintervalle ist abhängig von der Laufgenauigkeit des Magnetbandes bei der Aufnahme und der späteren Niederschrift der so gespeicherten Ableitungen. Ebenso muß ein gleichmäßiger Papiervorschub des Tintenschreibers bei der Aufzeichnung gewährleistet sein.

Ungenauigkeiten waren beim Ausmessen einfach zu erkennen. So erfolgten die Prüfungen der Refraktäritätsparameter bei vorgegebenen Grundfrequenzen, deren Stimulationsintervalle (in msec) ohne Rest durch 100 teilbar waren. Da die Bandgeschwindigkeiten bei Aufnahme und Wiedergabe identisch waren ($7\frac{1}{2}$ Zoll/sec), ließ sich bei einem Papiervorschub des Tintenschreibers von 100 mm/sec die Exaktheit der Wiedergabe einfach prüfen. Bei der vorher angegebenen Genauigkeit des Impulsgebers wäre dann eine Ungenauigkeit der Registrierung von 0.3 - 0.4 % anzunehmen.

Da für die einzelnen Intervalle stets nur auf 0.5 mm (= 5 msec) genau ausgemessen wurde, fielen Fehler dieser Größenordnung nicht ins Gewicht und konnten somit vernachlässigt werden.

Um Ungenauigkeiten beim Ausmessen der einzelnen Intervalle möglichst klein zu halten, wurden jeweils der Mittelwert aus 10 Messungen bestimmt. Schwierigkeiten in der Beurteilung der Intervalllänge können dadurch entstehen, daß bei unruhiger Grundlinie die Ausschlagung, wo ein Space beginnt und von wo das jeweilige Intervall ausgemessen ist, dem subjektiven Dafürhalten überlassen bleibt.

Für die Identifikation der Potentiale wurden die, in der Übersichtsarbeit von SCHLESSENER und MEYER (24) gegebenen Kriterien angewandt.

Zweifel treten am ehesten auf in der Zuordnung von Spikes zum His'schen Bündel bzw. zum proximalen Anteil des rechten Schenkels. Als orientierende Kontrolle konnte gelten, daß bei der Darstellung von Potentialen des His'schen Bündels die Depolarisationen des knotennahen Vorhofanteils und des septalen Ventrikelpolare etwa gleich gut abgebildet sind. Wird der Katheter dagegen ventriculwärts vorgeschoben und kommen Potentiale des rechten Schenkels zur Darstellung, sind mehr die aktuellen Depolarisationen erkennbar, d.h. als Vorpotentiale dargestellt.

Als ein allgemeiner Vorteil bei Anwendbarkeit der Methode am Menschen ließe sich noch anführen, daß sie die Wirkung des Medikamentes bei Patienten mit geschädigtem erregungsleitenden System ermöglicht, was sich tierexperimentell nur unzureichend simulieren läßt. Hierbei wiederum auftretende Effekte können dann erste Hinweise für eine Kontraindikation sein.

II. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

=====

Das Chinidin gilt bis in die jüngste Zeit als der Prototyp eines antiarrhythmisch wirksamen Pharmakons. Aus vielen Studien ging hervor, daß seine Wirkungsweise zurückzuführen ist auf eine direkte Beeinflussung der Membrandepolarisation, die sich in einer Verminderung der Anstiegssteilheit und Amplitude des Aktionspotentials, der Verlängerung der Refraktärperiode und einer Verlangsamung der diastolischen Depolarisation zeigt (98, 102). Andere, in der Therapie der Herzrhythmusstörungen verwandte Substanzen wurden in ihrer Wirkung mit der des Chinidins verglichen und gegebenenfalls als "chinidinartig" eingestuft.

Heute steht eine große Anzahl von Antiarrhythmika zur Verfügung, deren Wirksamkeit auf ähnliche oder gleiche fundamentale Wirkungsprinzipien zurückzuführen ist.

Die meisten antiarrhythmisch wirksamen Pharmaka werden an die Zellmembran gebunden. Dabei kommt dem tertiären Stickstoff, der allen Substanzen auch bei verschiedener Herkunft gemeinsam ist, eine bedeutende Rolle zu. Er bestimmt die Affinität zu den Phospholipiden der Zellmembran. Als Chelatbildner sind die Antiarrhythmika wahrscheinlich in der Lage, Kationen zu binden bzw. deren Bindung an der Zellmembran zu beeinflussen (37).

Das elektrophysiologische Grundkonzept geht von der Annahme aus, daß verschiedene Kanäle für die einzelnen Ionenarten in der Zellmembran vorhanden sind, die parallele Ionenströme gestatten (2, 48, 51). Erregungsbildung und -beeinflussung werden unter dem Gesichtspunkt der veränderlichen Ionenleitfähigkeit gesehen (44).

Na^+ - und K^+ -Verschiebungen bestimmen Chrono-, Dromo- und Bathmotropie. Die Mitbeeinflussung der Ca^{++} -Fluxe ist für die negativ inotrope Wirkung verantwortlich (29, 43, 55).

Elektrophysiologische Untersuchungen haben in diesem Zusammenhang ergeben, daß Störungen des Herzrhythmus mit einer pathologischen Steigerung der K^+ - und Na^+ -Fluxe über die Norm ursächlich verknüpft sind (8, 31, 101). Daraus ergibt sich als therapeutisches Hauptziel der Behandlung von Rhythmusstörungen, durch den Einsatz membranstabilisierender Substanzen die pathologisch gesteigerten Kationenfluxe zu normalisieren oder wenigstens zu reduzieren.

Trotz der hervorgehobenen, prinzipiell gleichen Wirkmechanismen hat jede Substanz ein variierendes Spektrum von Eigenschaften, so daß heute empfohlen wird, den Ausdruck "chinidinartig" zu vermeiden, damit nicht der falsche Eindruck einer homogenen pharmakologischen Familie der Antiarrhythmika entstehe (101).

Differente Wirkungen finden sich in der unterschiedlichen Art der Beeinflussung einzelner elektrophysiologischer Parameter, wie der quantitativen Beeinflussung der Na^+ - Konduktivität in Abhängigkeit von der Erregungsfrequenz (31, 100).

In Bezug auf die Refraktärperiode ergab sich daraus die Einteilung der Antiarrhythmika in zwei verschiedene Wirkungstypen, den m-Typ (frequenzunabhängige Verlängerung der Refraktärperiode) und den h-Typ (frequenzabhängige Verlängerung der Refraktärperiode). ANTONI (2) fügte dieser Einteilung als drittes den r-Typ bei (Verlängerung der Refraktärperiode durch verzögerte Repolarisation).

Entsprechend einer aus den elektrophysiologischen Befunden abgeleiteten, weiteren Differenzierung antiarrhythmischer Substanzen wird auch im klinisch-experimentellen Bereich versucht, verschiedene Wirkungstypen zu charakterisieren und den vorzugsweisen Angriffspunkt zu lokalisieren. Hier erweist sich die Methode der His-Bündel-Elektrographie insofern als beschränkend, als sie nur Aussagen über die Beeinflussung der Erregungsleitung erlaubt. Eine Charak-

terisierung antiarrhythmischer Pharmaka mit Hilfe dieser Methode kann nur Bezug nehmen auf die Beeinflussung der Leitungseigenschaften und deren Lokalisation. Unter diesen Gesichtspunkten erlaubten die Befunde der bisher mit dieser Methode geprüften Pharmaka eine Einteilung in drei Gruppen (93) :

1. Substanzen, die keine signifikanten Leitungsänderungen hervorrufen, wie z.B. das Lidocain.
2. Substanzen, die eine Leitungsänderung hauptsächlich im AV-Knoten hervorrufen (AH-Verlängerung), wie z.B. das Verapamil.
3. Substanzen, die eine Leitungsänderung bevorzugt im His-Purkinje-System bewirken (HQ-Verlängerung und Verbreiterung von QRS), wie z.B. das Ajmalin.

Zu der in der Einleitung gestellten Frage "Lassen sich experimentelle Ergebnisse von Herzgewebspräparaten und aus Tierversuchen auf den Menschen übertragen? Lassen sich Angaben über den genauen Wirkungsort der Substanz auch für das menschliche Herz machen?" ist zu sagen, daß die von CARMELIET (12) gefundenen elektrophysiologischen Daten gut in Einklang zu bringen sind mit den hier gefundenen klinisch-experimentellen Werten.

In den elektrophysiologischen Experimenten an Herzgewebspräparaten von Herzohr, Ventrikelmyokard und Purkinjefasern von Rind, Hund und Meerschweinchen wurden die Hauptdeterminanten der Leitungsgeschwindigkeit und die Aktionspotentialamplitude durch Aprindin in ihrer Höhe beeinträchtigt (12).

Die daraus resultierende Depression der Erregungsleitung läßt sich im klinischen Experiment nachweisen an der Verlängerung der einzelnen Erregungsintervalle, die mit einer Genauigkeit von 0.5 mm (= 5 msec) ausgemessen werden. Eine HQ-Verlängerung muß darum mindestens 10 % betragen, um nachweisbar zu sein. In den Fällen mit WPW-Syndrom dagegen

wird die Beeinflussung der Erregungsleitung an einem Ereignis manifest: dem plötzlich auftretenden Block der akzessorischen Bahn.

In Teil I der Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Erregungsleitung in allen Abschnitten des Herzens beeinträchtigt wird. Dies kam in einer signifikanten Verlängerung der PA-, AH- und HQ-Zeit, sowie in einer Verbreiterung des QRS-Komplexes zum Ausdruck. Die Ergebnisse stimmen mit den Befunden von GLEICHMANN et al. (36) überein. Im Teil II der Arbeit war eine wirksame Depression der akzessorischen Bahn nachweisbar, die bei drei Patienten bereits zu einem kompletten Block der akzessorischen Bahn bei Sinusrhythmus in anterograder Richtung führte.

Mit der Methodik der Spannungs-Klemm-Technik (105) läßt sich die Wirkung auf dV/dt unabhängig vom jeweiligen Polarisationszustand der Membran nachweisen. Die Herabsetzung der maximalen Aufstrichgeschwindigkeit bei jeweils fixierter, vorgegebener Höhe des Membranpotentials zeigt sich in der graphischen Darstellung als Verschiebung der Na^+ - Carrier-Aktivierungskurve nach rechts (45, 46, 47). Die Beeinflussung des Na^+ -Trägers kann einmal erfolgen durch Reduktion der maximalen Transportkapazität des Carrier-Systems (m-Typ der Antiarrhythmika) oder durch eine verzögerte Erholung von der Inaktivierung (h-Typ der Antiarrhythmika). Im letzteren Fall ist eine deutliche Frequenzabhängigkeit der Pharmakawirkung, auf die bereits hingewiesen wurde, zu registrieren. Bei ausreichend langen Erregungsintervallen wird die Zeit für die Erholung des Trägers ausreichen und keine deutlichere Verlangsamung der Depolarisationsgeschwindigkeit meßbar sein, wie es für Lidocain, Pronethalol u.a. Substanzen nachgewiesen wurde (100, 101).

Für Aprindin konnte im Teil I der Arbeit keine Frequenzabhängigkeit festgestellt werden in der Depression der Erregungsleitung im Vorhof und im His-Purkinje-System. Dies würde dem Verhalten eines m-Typs der Antiarrhythmika

entsprechen. Im AV-Knoten sollen bei der Depolarisation nur sehr geringe Na^+ -Ströme entstehen (104). Damit könnte zusammenhängen, daß in Ruhe hier keine negativ dromotrope Wirkung zu registrieren war, sondern erst unter Frequenzbelastung deutlich wurde. Außerdem könnte die im Vorhof durch Aprindin bedingte Verminderung der Amplitude des einlaufenden Aktionspotentials die Überleitung über den AV-Knoten erschweren. Hinzu kommt, daß die Leitungsverhältnisse hier, bedingt durch strukturelle Gegebenheiten, kritisch (49, 98) sind. (Aufzweigungen dicker in dünne Fasern mit abruptem Abfall des Leitungsstromes von einer Faser zur anderen, Abnahme der Erregungsleitungsgeschwindigkeit entsprechend des geringen Faserquerschnittes).

Aus den Ergebnissen läßt sich daher keine besondere Wirksamkeit der Substanz auf die AV-Leitung ablesen. Die AH-Verlängerung ist bei Frequenzbelastung nach Aprindin zwar signifikant, aber bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei den Ca^{++} -Antagonisten, z.B. Verapamil (69, 72).

Die für Aprindin elektrophysiologisch nachgewiesene Verzögerung der diastolischen Membranpotentialabnahme in den Zellen des spezifischen erregungsleitenden Systems (12) zeigt sich im elektrophysiologischen Experiment in einer Abflachung des diastolischen Generatorpotentials mit späterem Erreichen der Schwelle, bei der das Aktionspotential ausgelöst wird. Im klinischen Experiment war eine Abnahme der Sinusfrequenz durch eine Depression des Schrittmachers nach Aprindin nicht zu beobachten. Es war im Gegenteil die Herzruhefrequenz signifikant erhöht. Bei der bekannten papaverinähnlichen Wirkung von Aprindin ist eine reflektorische Steigerung der Herzfrequenz wahrscheinlich.

Für den AV-Knoten konnte eine signifikante Verlängerung der funktionellen und effektiven Refraktärperiode nachgewiesen werden, wobei aber ein Frequenzeffekt nicht deutlich wurde (Tabellen 10 und 11). Sie war gering, wenn man sie mit der durch Ca^{++} -Antagonisten induzierten Verlängerung vergleicht (90). Als Erklärung lassen sich die bei der Interpretation der AH-Verlängerung bereits angeführten Punkte heranziehen. (Verminderter Input, kritische Leitungsverhältnisse der AV-Knotenstrukturen.) Sicherlich läßt sich kein Wirkungsschwerpunkt der Substanz im AV-Knoten nachweisen, da Aprindin im stärkeren Maß die Na^{+} -Konduktivität beeinflußt als die hier wichtigen Ca^{++} -Fluxe.

Eine in vitro nachgewiesene Verkürzung der effektiven Refraktärperiode und eine Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode des His-Purkinje-Systems (12) ließ sich im klinischen Experiment nicht zeigen. Die von CARMELIET nachgewiesene Dissoziation zwischen Refraktärperiode und Aktionspotentialdauer bei längerer Einwirkung oder höherer Dosierung von Aprindin (12) erklärt am ehesten die im klinischen Experiment fehlende Wirkung auf die Refraktärzeiten im His-Purkinje-System. Die auf eine verbesserte K^{+} -Leitfähigkeit zurückzuführende Verkürzung der Phase 3 des Aktionspotentials und damit der Verkürzung der Aktionspotential- und Repolarisationsdauer, muß nicht einhergehen mit einer Verkürzung der Refraktärzeit, wie es der geläufigen Vorstellung vom Zusammenhang von Dauer der Refraktärzeit und Dauer der Repolarisation bis vor kurzem entsprach (3, 98). Die Wiederherstellung der Erregbarkeit in der relativen Refraktärperiode geht nicht notwendigerweise mit dem Restitutionsverlauf anderer Erregungsparameter (z.B. der Aktionspotentialdauer) einher (97). Für die meisten Antiarrhythmika soll das Verhältnis Refraktärzeit zu Aktionspotentialdauer zunehmen, wobei die absoluten Veränderungen für die einzelnen Substanzen sehr unterschiedlich sind (24). Eine Beeinflussung der Refraktärzeiten kann allein durch Verschiebung der Anstiegssteilheitsrelation bedingt sein. Dabei ändert

sich die Repolarisationsphase, die von der Höhe des K^+ -Ionenfluxes abhängt, nicht. Dieser Zusammenhang von Refraktärperiode und Anstiegssteilheitsrelation ist erstmals von VAUGHEN WILLIAMS dargelegt worden (97, 102).

Wie zuvor in der Einleitung und im vorausgegangenen Text der Diskussion bereits kurz begründet wurde, war die pharmakologische Prüfung der Beeinflussung akzessorischer AV-Verbindungen durchgeführt worden unter der Vorstellung, daß die Besonderheiten der Erregungsleitung WPW-Syndrome zu einem interessanten Modell machen, an dem klinisch-experimentell die Wirksamkeit antiarrhythmischer Medikamente gemessen werden kann.

Die Besonderheiten der akzessorischen Erregungsleitung lassen sich am ehesten dadurch erklären, daß die Insertion des Leitungsweges im atrialen und ventrikulären Myokard die funktionellen Eigenschaften entscheidend mitbestimmen. Nach Modellversuchen FUENTES (32) wird die Erregung eines größeren Gewebestückes von einer schmalen Faserbrücke her nur dann möglich sein, wenn der elektrische Input in diese Brücke eine bestimmte Größe erreicht. So können bei strukturmäßig vorgegebenen Leitungsbedingungen geringe Änderungen des einlaufenden Aktionspotentials (dV/dt und Amplitude) sowie des Membranpotentials und des Schwellenpotentials jenseits der Brücke darüber entscheiden, ob bei kritischen Leitungsverhältnissen eine Erregung weitergeleitet werden kann oder blockiert wird.

Ähnliche Vorstellungen sind geläufig für die Leitung einer Erregung über den AV-Knoten (98) und für die Erregungsleitung im peripheren His-Purkinje-System, dem Bereich der Einmündungsstellen der Purkinjefasern in das Ventrikelm yokard (63).

Da die Insertion der akzessorischen Bahn im Vorhof- und Kammermyokard nicht symmetrisch sein muß, kann durch diese Struktur die Erregungsleitung in der einen oder anderen Richtung bevorzugt sein. Eine hierin begründete Heterodromie kann so ausgeprägt sein, daß die Erregungsleitung

in der einen Richtung bereits bei Sinusrhythmus blockiert ist, während in der anderen Richtung eine stabile Leitung bis zu einer Frequenz von 200/min beobachtet werden kann. (s. Fall 1 der WPW-Studie und dessen ausführliche Darstellung in Teil III der Arbeit). Diese von der Struktur her definierten Leitungseigenschaften werden mitbestimmen, ob und in welcher Weise eine pharmakologisch induzierte Veränderung elektrophysiologischer Grundphänomene zu einer nachweisbaren Beeinflussung der geprüften Parameter führt.

Die deutliche Beeinträchtigung der akzessorischen AV- und VA-Leitung durch Aprindin ist nach dem oben gesagten wesentlich auf die durch das Pharmakon herbeigeführte Verminderung der Aufstrichsteilheit des Aktionspotentials zu beziehen. Dabei entscheidet die Ausgangssituation, ob diese Verminderung des elektrischen Inputs zu einer nur geringen Beeinträchtigung oder gar einem kompletten Block der akzessorischen Bahn führt. Je nach Stabilität der akzessorischen AV- und VA-Leitung kann die anterograde und retrograde Leitung unterschiedlich behindert werden.

Das Phänomen der "Postdrive Depression", welches bei zwei Patienten nach Aprindin ausgelöst werden konnte, ist ein charakteristischer Befund bei beeinträchtigter Erregungsleitung. Dieses Persistieren eines Blockes nach Beendigung einer schnellen Stimulation konnte spontan vorkommend sowohl bei WPW-Syndromen (71) als auch bei frequenzabhängigen Schenkelblöcken (76) nachgewiesen werden. Das Phänomen ließ sich aber auch durch Pharmaka wie Ajmalin, Xylocain und, wie hier gezeigt werden konnte, durch Aprindin provozieren bzw. verstärken.

Diese Blockierungen bei Frequenzbeschleunigung können durch die frequenzabhängige Minderung der Aufstrichsteilheit des Aktionspotentials bedingt sein. Nimmt man an, daß bei Frequenzänderung die für die jeweilige Frequenz charakteristische maximale Anstiegssteilheit erst mit einer gewissen Verzögerung erreicht wird, so könnte man das Persistieren eines Blockes nach Beendigung

einer schnellen Stimulation hierdurch erklären. So sprechen Befunde HEISTRACHERS (43) für diese Interpretation. Frequenzabhängige Blockierungen der akzessorischen Leitung können gleichermaßen durch eine pharmakologisch induzierte Verminderung der Anstiegssteilheit des Aktionspotentials erklärt werden.

Tachykardien, die bei drei Patienten aus Teil II der Arbeit beobachtet wurden, erlaubten die Wirkung von Aprindin im klinischen Experiment auf Re-entry-Mechanismen bei vorliegendem WPW-Syndrom zu prüfen.

Die Voraussetzungen, die zur Auslösung supraventrikulärer Tachykardien infolge Re-entry-Mechanismus führen, sind bei Patienten mit und ohne akzessorischer Bahn prinzipiell gleich. Notwendige Voraussetzung für das Ingangkommen von Re-entry-Tachykardien ist eine unidirektionelle Blockierung (3, 26, 20, 99), sei es einer akzessorischen Bahn oder im Netzwerk des peripheren His-Purkinje-Systems. Außerdem muß eine genügend langsame Leitung in einem anderen Teil des erregungsleitenden Gewebes hinzukommen, damit ein Re-entry-Vorgang möglich ist. Das Ausmaß dieser Leitungsverlangsamung richtet sich nach den Refraktärbedingungen der anderen Leitungsbahn. Diese Leitungsverzögerung kann primär vorhanden sein oder durch die gleichen Mechanismen ausgelöst oder induziert werden, die den funktionellen unidirektionalen Block bedingen. Insgesamt muß die Laufzeit der kreisenden Erregung so lang sein, daß sie eine vollständige Erholung aller am Re-entry beteiligten Strukturen gestattet (3).

Das Prinzip der antiarrhythmischen Therapie bei einer Tachykardie mit Re-entry-Mechanismus besteht dabei in einer Veränderung der Leitungseigenschaften der beteiligten Strukturen. Die Refraktäritätsverhältnisse der Bahn müssen so verändert werden, daß irgendwo während der Re-entry-Zeit ein Abschnitt des Kreises von der Erregung innerhalb seiner

effektiven Refraktärperiode angetroffen wird. Daraus ergibt sich als Ziel der pharmakologischen Therapie (3):

1. Eine Verlängerung der Refraktärperiode,
2. eine Beschleunigung der Leitungszeit,
3. die Kombination von 1. und 2.
4. Eine gleichzeitige Verlängerung der Refraktärperiode und eine Verminderung der Leitungsgeschwindigkeit kann nur dann effektiv sein, wenn dadurch das Verhältnis beider zueinander so verändert wird, daß die oben erwähnten Bedingungen nicht mehr stimmen.
5. Gleiches gilt für eine Verkürzung der Refraktärperiode und eine Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit.

Letztlich muß die Wahl der Medikation abgestimmt sein auf die Gegebenheiten der jeweils vorliegenden Re-entry-Tachykardie, d.h. es sollte vor Therapiebeginn eine genaue Analyse des funktionellen Verhaltens aller am Re-entry beteiligten Strukturen stattfinden. Ist z.B. bei kurzer Leitungszeit die Refraktärperiode nicht ausreichend lang und resultiert daraus eine Tachykardie, so wird eine weitere Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit nicht unbedingt sinnvoll sein und eher eine durch die Wahl eines geeigneten Medikamentes bedingte Verlängerung der Refraktärperiode zum Ziel führen.

Hier wurde die Wirksamkeit von Aprindin am Beispiel der Re-entry-Tachykardien bei Patienten mit WPW-Syndrom getestet.

Diese supraventrikulären Tachykardien, sind durch das Vorhandensein einer akzessorischen Bahn bestimmt. Eine wirksame Tachykardieprophylaxe ist dann zu erwarten, wenn im konkreten Fall das Pharmakon atriale Extrasystolen verhindern kann, die je nach der Vorzeitigkeit ihres Einfalls und entsprechend des funktionell unterschiedlichen Verhaltens der beiden AV-Leitungsverbindungen, die paroxysmale Tachykardie auslösen. Ein weiterer Angriffspunkt ist die Depression der VA-Leitung, weil die akzessorische Bahn im Re-entry-Kreis meist retrograd durchlaufen wird (106).

Nach Aprindin war die Tachykardiefrequenz in Fall 1 und 5 verlangsamt, entsprechend der aprindinbedingten Verlängerung der Laufzeiten im Vorhof, im AV-Knoten und im His-Purkinje-System. Da die Frequenz bestimmt wird von der Summe aller Laufzeiten (3), war dieser Befund zu erwarten. Wenn die maximale Leitungsfrequenz des normalen AV-Leitungsweges nicht soweit beeinträchtigt wird, daß in diesen Frequenzbereichen (bis 200/min) ein AV-Block auftritt, ist eine Beendigung der Tachykardie nur möglich, wenn die maximale Leitungsfrequenz der akzessorischen Bahn, und zwar - s.o. - der VA-Leitung der akzessorischen Bahn, herabgesetzt wird. Die Befunde zeigen, daß dies in sehr eindrucksvoller Weise der Fall ist. Die spontane Beendigung der Paroxysmen in Fall 1 und das Verhindern der Entstehung von Paroxysmen in Fall 3 sind so zu interpretieren. Im Fall 5 wurde die Arrhythmie nicht wirksam beeinflusst, weil bei der - vergleichsweise geringen - Tachykardiefrequenz von 150/min nach Applikation des Pharmakons die retrograde Leitung nicht ausreichend unterdrückt wurde.

Im Fall 4 wurde deutlich, daß, wenn die akzessorische AV-Leitung durch das Antiarrhythmikum nicht vollständig blockiert wird, eine Verlängerung der effektiven Refraktärperiode der akzessorischen Bahn auftreten kann. Aus den Befunden läßt sich ableiten, daß bei fehlender Beeinflussung der VA-Leitung ein therapeutisch unwillkommener

Effekt entstehen kann: eine Verbreiterung der Echozone. Daraus kann eine erhöhte Gefahr für die Entstehung von Re-entry-Tachykardien entstehen.

Jedes differente Antiarrhythmikum besitzt mit seinen charakterisierten, spezifischen Eigenschaften Nebenwirkungen, die in der jeweiligen Reaktionsweise impliziert sind und u.U. deletäre Folgen haben können. Da die einzelnen Teile der Kreisbahn sich in bezug auf Refraktäritätsverhalten und Leitungsgeschwindigkeit unterscheiden und dieses klinisch nicht offensichtlich ist, kann die Anwendung von Aprindin in einem Fall eine positive Wirkung entfalten, im anderen Fall problematisch werden. Wie für das Ajmalin gezeigt werden konnte (70), könnte auch Aprindin Re-entry-Vorgänge induzieren, weil bei den geprüften Frequenzen in therapeutischer Dosierung zwar mit einer Verlangsamung der Erregungsleitung, aber nicht mit einer Verlängerung der Refraktärperiode im His-Purkinje-System zu rechnen ist.

Insbesondere wäre zu berücksichtigen, daß Patienten, bei denen Leitungsstörungen im His-Purkinje-System vermutet werden können, nicht mit einem so ausgeprägt in diesem Abschnitt wirksamen Pharmakon behandelt werden sollten. (Patienten mit Vorderwandinfarkt und HQ-Verlängerung im His-Bündel-Elektrogramm und/oder Patienten mit bifasziikulärem Block z.B.)

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Aprindin ein in allen Abschnitten des Erregungsleitungssystems wirksames Antiarrhythmikum in der angegebenen Dosierung darstellt. Pharmakokinetische Daten legen nahe, daß das Pharmakon eine wichtige Lücke in der Therapie der Herzrhythmusstörungen schließen kann, weil es mit einer Halbwertszeit von ca 20 Stunden (65) bei guter oraler Resorption für eine Langzeittherapie geeignet ist.

E. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Mit der Methode der His-Bündel-Elektrographie wurde ein neues Antiarrhythmikum auf seine Wirksamkeit in der Beeinflussung der normalen AV-Erregungsleitung an 10 Patienten geprüft, bei denen durch eine vorausgegangene Herzkatheteruntersuchung ein hämodynamisch wirksames Herzvitium ausgeschlossen worden war. Es zeigte sich, daß das neue antiarrhythmische Pharmakon Aprindin die Herzruhefrequenz deutlich steigerte, die Erregungsleitung im Vorhof und His-Purkinje-System frequenzunabhängig signifikant verlängerte und ebenso die frequenzabhängige nodale Erregungsleitung nach Frequenzbelastung. Ein durch Aprindin bedingtes, frühzeitigeres Auftreten der funktionellen und effektiven Refraktärperiode im AV-Knoten konnte nachgewiesen werden, während Änderungen der Refraktäritätsparameter im His-Purkinje-System nicht deutlich wurden.

Bei 5 Patienten mit WPW-Syndrom und einer Tachykardieanamnese wurde die Beeinflussung der Leitungseigenschaften akzessorischer AV-Verbindungen untersucht. Aprindin beeinträchtigte sowohl die AV- als auch die VA-Leitung der akzessorischen Bahn. In einem Fall konnte die Verlängerung der effektiven Refraktärperiode nachgewiesen werden. Auf das in zwei Fällen beobachtete Phänomen der "Postdrive Depression" wurde in der Diskussion genauer eingegangen, ebenso auf den Mechanismus der wirksamen Tachykardiebeeinflussung bei zwei der drei Patienten, bei denen während der Untersuchung regelmäßig Paroxysmen auslösbar waren.

Die erhobenen Befunde wurden im Hinblick auf die Anwendbarkeit der benutzten Methode, im Vergleich mit elektrophysiologischen, tierexperimentellen Befunden und in ihrer Abgrenzung gegenüber anderen Antiarrhythmika diskutiert.

Es ließ sich daraus folgern, daß Aprindin, insbesondere wegen seiner guten oralen Resorption die Therapiemöglichkeiten bei Herzrhythmusstörungen zu bereichern vermag.

In einem dritten Teil der Arbeit wurden die, bei der Untersuchung von Aprindin bei einem Patienten mit WPW-Syndrom erhobenen, wichtigen Befunde zum funktionellen Verhalten akzessorischer Leitungsbahnen dargestellt.

TABELLE 1 : KLINISCHE DATEN DER PATIENTEN AUS TEIL I DER ARBEIT

PAT.	GESCHLECHT	ALTER	KLINISCHE DIAGNOSE	BESONDERHEITEN IM FKG
1	w	24	leichtgradige Mitral- stenose	kurze PQ-Zeit
2	w	19	hyperkinetisches Herz- syndrom	kurze PQ-Zeit
3	w	23	Vorhofseptumdefekt II	kurze PQ-Zeit
4	m	17	hyperkinetisches Herz- syndrom	kurze PQ-Zeit
5	m	40	coronare Herzerkrankung	-
6	m	55	leichtgradige Mitral- stenose	-
7	w	43	leichtgradige Mitral- stenose	-
8	w	34	Vorhofseptumdefekt II	-
9	m	20	Foramen ovale apertus	-
10	m	14	Vorhofseptumdefekt II	kurze PQ-Zeit

TABELLE 2 a : ZUSAMMENFASSENDE BEFUNDE AUS TEIL I DER ARBEIT

	Sinüs-frequenz Schläge/min	PA-Intervall msec bei Sinus- rhythmus	HQ-Intervall msec bei Sinus- rhythmus	QRS-Dauer msec bei Sinus- rhythmus	AH-Intervall msec bei atrialer Stimulation 100 - 150/min
n	10	10	10	10	42
Leerversuch	78,1 ± 10,8	27,1 ± 13,5	45,2 ± 10,5	92,8 ± 11,0	103,2 ± 62,0
Aprindin	87,0 ± 10,3	33,6 ± 9,3	53,7 ± 10,4	111,9 ± 15,0	118,6 ± 39,0
Differenz	+8,9 (12%)	+6,5 (24%)	+8,6 (18%)	+19,1 (20%)	+15,4 (15%)
Signifikanz	0,001	0,05	0,01	0,001	0,001

TABELLE 2 b : FORTSETZUNG

VORHOF			AV-KNOTEN			HIS-PURKINJE-SYSTEM		
ERP	FRT	FRT	FRP	FRP	FRP	FRT	FRP	FRP
$S_1 S_2$ (msec)	$A_1 A_2$ (msec)	$A_1 A_2$ (msec)	$H_1 H_2$ (msec)	$A_1 A_2$ (msec)	$A_1 A_2$ (msec)	$H_1 H_2$ (msec)	$R_1 R_2$ (msec)	$R_1 R_2$ (msec)
n	20	30	33	16	15	12		
Leerversuch	228 +29	513,3+92	368,5+64	318,8+55	386,6+35	397,5+35		
Aprindin	235 +36	518,0+93	383,6+50	339,4+23	383,3+32	395,0+24		
Differenz	+7	+4,7	+15,1	-20,6	-3,3	-2,5		
Signifikanz	n.s.	n.s.	0,05	0,05	n.s.	n.s.		

FRT = volle Erholungszeit = full recovery time

FRP = funktionelle Refraktärperiode = functional refractory period

ERP = effektive Refraktärperiode = effective refractory period

TABELLE 3:

ANHEBUNG DER RUHEFREQUENZ NACH INFUSION VON APRINDIN

FALL	LEERVERSUCH pro min	APRINDIN pro min	d_1
1	74	87	+ 13
2	86	94	+ 8
3	85	92	+ 7
4	100	111	+ 11
5	82	80	- 2
6	64	74	+ 10
7	80	86	+ 6
8	69	77	+ 8
9	67	89	+ 22
10	74	80	+ 6
Summe :	781	870	+ 89
$\bar{x}$:	78,1	87,0	+ 8,9

$$sd = 5,2$$

$$t = 5,4$$

$$p < 0,001$$

TABELLE 4 :

ÄNDERUNG DES PA-INTERVALLS BEI SINUSRHYTHMUS

FALL	LEERVERSUCH msec	APRINDIN msec	d_1
1	7,5	19,0	+11,5
2	6,25	30,0	+23,75
3	20,0	23,5	+ 3,5
4	28,0	30,0	+ 2,0
5	44,0	47,9	+ 3,9
6	29,5	29,5	0,0
7	28,0	33,0	+ 5,0
8	24,0	39,0	+15,0
9	41,5	42,0	+ 0,5
10	42,0	42,0	0,0
Summe :	270,75	335,90	65,15
$\bar{x}$:	27,1	33,6	6,5

sd = 7,8

t = 2,58

p < 0,05

TABELLE 5 :

ÄNDERUNG DES AH-INTERVALLS BEI ATRIALER STIMULATION MIT
EINER FREQUENZ VON 100 - 150/min

FALL	FREQUENZ pro min	LEERVERSUCH msec	APRINDIN msec	d _i
1	100	60	70	+10
	110	70	70	0
	120	70	80	+10
	130	70	80	+10
	150	70	100	+30
2	100	120	110	-10
	110	120	120	0
	120	170	140	-30
	130	200	170	-30
3	100	100	90	-10
	110	110	100	-10
	120	120	130	+10
	130	120	140	+20
4	150	130	160	+30
	130	50	60	+10
	150	60	70	+10
5	100	90	110	+20
	110	90	120	+30
	120	100	130	+30
	130	120	140	+20
6	100	100	130	+30
	110	110	150	+40
	120	120	160	+40
	130	130	180	+50
7	150	140	220	+80
	100	120	130	+10
	110	130	140	+10
	120	140	160	+20
8	100	50	60	+10
	110	60	60	0
	120	60	70	+10
	130	70	80	+10
	150	80	100	+20
9	100	110	120	+10
	110	110	130	+20
	120	130	150	+20
	130	150	170	+20
	150	160	190	+30
10	100	70	80	+10
	110	80	90	+10
	120	80	100	+20
	130	95	120	+25

Summe:	4335	4980	+645
$\bar{x}$:	103,2	118,6	+ 15,4

sd = 19,3 t = 5,1 p < 0,001

TABELLE 6 :

ÄNDERUNG DES HQ-INTERVALLES BEI SINUSRHYTHMUS

FALL	LEERVERSUCH msec	APRINDIN msec	d _i
1	57,5	70,0	+12,5
2	42,0	62,0	+20,0
3	60,0	60,0	0,0
4	48,5	59,5	+11,0
5	36,0	47,1	+11,1
6	43,5	50,0	+ 6,5
7	33,0	40,5	+ 7,5
8	40,5	40,0	- 0,5
9	49,0	62,9	+13,5
10	42,0	45,5	+ 3,5
Summe:	452,0	537,1	+86,1
$\bar{x}$:	45,2	53,7	+ 8,6

sd = 6,3

t = 4,23

p < 0,01

TABELLE 7:

ÄNDERUNG DER QRS-DAUER BEI SINUSRHYTHMUS

FALL	LEERVERSUCH msec	APRINDIN msec	d_1
1	95,0	100,0	+ 5,0
2	80,0	87,5	+ 7,5
3	80,0	118,5	+38,5
4	90,0	102,0	+12,0
5	99,5	128,6	+29,1
6	110,0	130,6	+20,6
7	90,5	116,5	+26,0
8	80,0	98,0	+18,0
9	108,5	123,0	+24,5
10	94,5	114,3	+19,8
Summe:	928,0	1119,0	191,0
$\bar{x}$:	92,8	111,9	19,1

sd = 10,1

t = 6,0

p < 0,001

TABELLE 8 :

EFFEKTIVE REFRAKTÄRPERIODE DES VORHOFES

FALL	FREQUENZ pro min.	LEERVERSUCH msec.	APRINDIN msec	d _i
1	75	250	250	0
	120	270	250	-20
	150	220	220	0
2	100	190	200	+10
	150	240	180	-60
3	85	250	200	-50
5	80	250	290	+40
	100	250	230	-20
6	65	270	320	+50
	85	220	290	+70
7	70	280	260	-20
	100	200	200	0
	75	210	270	+60
8	85	200	220	+20
	100	200	220	+20
	120	200	220	+20
	150	190	200	+10
10	85	240	230	-10
	100	230	240	+10
	120	200	210	+10
Summe :		4560	4700	+140
$\bar{x}$:		228	235	+ 7

sd = 32,9

t = 0,95

n.s.

TABELLE 9:

VOLLE ERHOLUNGSZEIT DES AV-KNOTENS

FALL	FREQUENZ pro min.....	LEERVERSUCH msec.....	APRINDIN msec.....	d _i
1	75	570	540	-30
	120	410	410	0
2	100	560	570	+10
	120	480	470	-10
	150	390	390	0
3	100	550	520	-30
	120	450	460	+10
	150	370	390	+20
4	95	450	440	-10
	120	410	470	+60
	150	350	370	+20
5	85	650	610	-40
	100	570	570	0
6	85	610	650	+40
	100	550	550	0
	120	430	490	+60
7	70	690	690	0
	85	630	650	+20
	100	550	550	0
	120	500	470	-30
8	76	610	590	-20
	85	570	650	+80
	100	550	560	+10
	120	430	410	-20
	150	350	360	+10
9	100	590	570	-20
	120	480	490	+10
10	85	610	650	+40
	100	570	550	-20
	120	470	450	-20
Summe :		15400	15540	+140
$\bar{x}$:		513,3	518,0	+ 4,7
sd =	28,6			
t =	0,9			
n.s.				

TABELLE 10 :

- 75 -

FUNKTIONELLE REFRAKTÄRPERIODE DES AV-KNOTENS

FALL	FREQUENZ pro min	LEERVERSUCH msec	APRINDIN msec	d ₁
1	75	340	350	+10
	120	330	320	-10
	150	320	340	+20
2	100	440	470	+30
	120	430	450	+20
	150	390	400	+10
3	85	350	360	+10
	100	340	370	+30
	120	230	350	+120
	150	330	320	-10
4	95	320	350	+30
	120	290	340	+50
	150	280	290	+10
5	80	380	420	+40
	85	390	410	+20
	100	390	420	+30
6	65	390	430	+40
	85	340	340	0
	100	350	350	0
	120	360	410	+50
7	100	500	460	-40
	120	460	470	+10
8	75	340	370	+30
	85	310	350	+40
	100	320	340	+20
	120	320	320	0
9	150	320	340	+20
	85	460	440	-20
	100	500	440	-60
	120	470	430	-40
10	85	360	420	+60
	100	400	400	0
	120	410	390	-20
Summe :		12160	12660	+500
$\bar{x}$:		368,5	383,6	15,1

sd = 33,4

t = 2,47

p < 0,05

TABELLE 11 :

EFFEKTIVE REFRAKTÄRPERIODE DES AV-KNOTENS

FALL	FREQUENZ pro min	LEERVERSUCH msec	APRINDIN msec	d _i
2	100	270	260	-10
	120	280	260	-20
5	80	330	340	+10
	100	340	420	+80
6	65	360	350	-10
7	70	390	430	+40
	100	400	380	-20
	120	370	400	+30
8	85	260	290	+30
	100	230	280	+50
	120	270	270	0
	150	240	280	+40
9	100	370	400	+30
	120	360	380	+20
10	100	320	350	+30
	120	310	340	+30
Summe :		5100	5430	+330
$\bar{x}$:		318,8	339,4	20,6

sd = 29,3
t = 2,64
p < 0,05

TABELLE 12 :

VOLLE ERHOLUNGSZEIT DES HIS-PURKINJE-SYSTEMS

FALL	FREQUENZ	LEERVERSUCH	APRINDIN	d_1
	pro min.....	msec.....	msec	
1	75	400	420	+20
	120	350	350	0
3	85	410	400	-10
	100	380	370	-10
	120	350	350	0
4	95	350	380	+30
6	65	470	430	-40
	85	410	340	-70
	100	370	350	-20
8	75	420	400	-20
	85	390	390	0
	100	360	370	+10
	120	340	350	+10
10	85	400	440	+40
	100	400	410	+10
Summe :		5800	5750	-50
$\bar{x}$:		386,6	383,3	- 3,3

sd = 27,4

t = 0,47

n.s.

TABELLE 13 :

FUNKTIONELLE REFRAKTÄRPERIODE DES HIS-PURKINJE-SYSTEMS

FALL	FREQUENZ pro min	LEERVERSUCH msec	APRINDIN msec	d_i
1	120	350	360	+10
3	85	420	390	-30
	100	390	390	0
4	95	350	370	+20
6	65	460	430	-30
	85	410	380	-30
	100	370	370	0
8	75	420	420	0
	85	410	410	0
	100	360	380	+20
10	85	430	430	0
	100	400	410	+10
Summe :		4770	4740	-30
$\bar{x}$:		397,5	395,0	- 2,5

sd = 18,1

t = -0,48

n.s.

TABELLE 14 :

BEEINFLUSSUNG DER AKZESSORISCHEN AV-LEITUNG

FALL	BLOCK DER AKZESSORISCHEN AV-LEITUNG	NEGATIV DRO-
	LEERVERSUCH	APRINDIN
		MOTROPER
		EFFEKT VON
		APRINDIN

1	SR 100/min	SR 110/min	?
2	210/min	SR 88/min	+++
3	206/min	SR 87/min	+++
4	190/min	156/min	++
5	120/min	SR 95/min	++

SR = Sinusrhythmus

TABELLE ...15 :

BEEINFLUSSUNG DER AKZESSORISCHEN VA-LEITUNG

FALL	BLOCK DER AKZESSORISCHEN VA-LEITUNG LEERVERSUCH	APRINDIN	NEGATIV DROMO- TROPER EFFEKT VON APRINDIN
1	230/min	200/min	++
2	200/min	100/min	+++
3	200/min	100/min	+++
4	120/min	?	?
5	200/min	200/min	+

TABELLE 16 :

BEEINFLUSSUNG DER EFFEKTIVEN REFRAKTÄRPERIODE DER
AKZESSORISCHEN BAHN

FALL	ERP DER AKZESSORISCHEN BAHN ($A_1 A_2$) IN msec	
	LEERVERSUCH	APRINDIN
1	-	-
2	80/min: 270	-
	100/min: 270	-
	120/min: 240	-
	150/min: 220	-
3	70/min: 270	-
	120/min: 290	-
4	70/min: 300	75/min: 370
	100/min: 270	100/min: 350
	120/min: 270	120/min: 350
	150/min: 240	-
5	90/min: 520	-

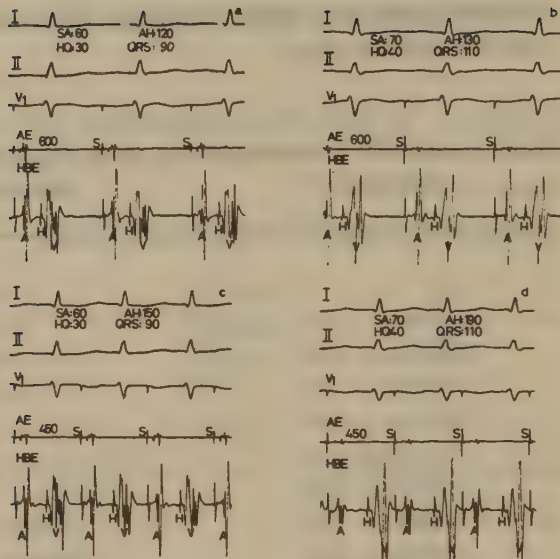


Abb. 1 : Originalregistrierung von EKG (Abl. I, II, V₁), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) von der Patientin P.H., 43 J. (Fall 7, Teil I). Für diese und alle anderen Originalregistrierungen gilt: Papiergeschwindigkeit : 100 mm/sec, Zeitangaben in msec, A = atriales Potential, H = His-Bündel-Potential, V = Ventrikelpotential, S = Stimulus. Die Abb. a, b, c und d entsprechen den so markierten Punkten der graphischen Darstellung in Abb. 2. Die Abb. a und c zeigen die Überleitungszeiten in den einzelnen Abschnitten des erregungsleitenden Systems bei Vorhofstimulation mit einer Frequenz von 100/min (SS = 600 msec) und von 146/min (SS = 450 msec). In Abb. b und d sind bei entsprechenden Frequenzen die Überleitungszeiten nach Aprindin dargestellt.

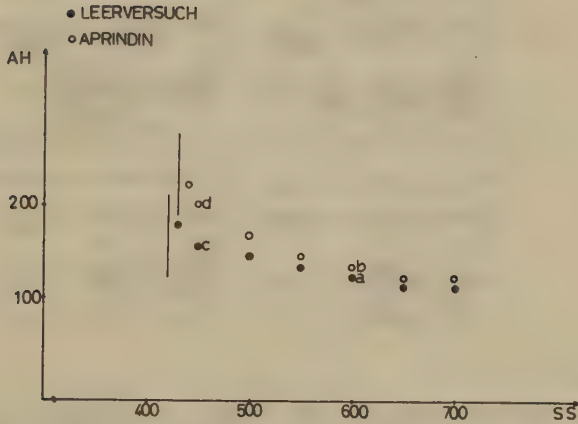


Abb. 2 : Graphische Darstellung der frequenzabhängigen Verlängerung des AH-Intervalles vor und nach Aprindin. Der letzte Punkt markiert die Herzfrequenz, bis zu der eine 1 : 1 Überleitung möglich ist. SS = Stimulationsintervall. Gleiche Pat. wie in Abb. 1.

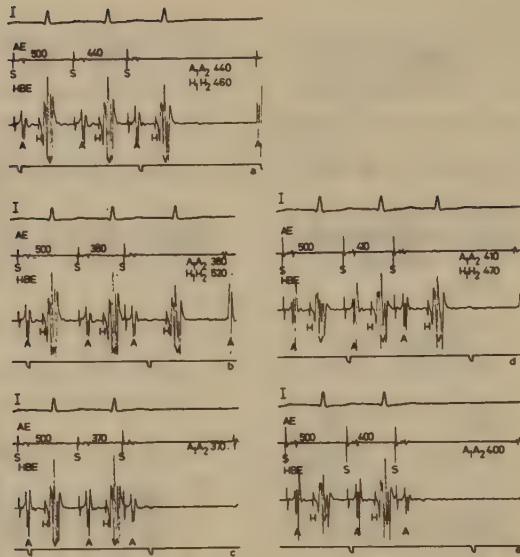


Abb. 3 :

Originalregistrierung von EKG (Abl. I), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) bei einer Basisfrequenz von 120/min (SS = 500 msec).

A - c Leerversuch, d und e nach Aprindin. Vergleiche entsprechend markierte Punkte in der graphischen Darstellung der Abb. 4. Gleiche Pat. wie in Abb. 1. Dargestellt sind jeweils die beiden letzten Kammerkomplexe des Grundrhythmus und die vom Teststimulus herrührende Erregung. Für alle Abb. gilt, daß der Index 1 jeweils die Potentiale der letzten Erregung des Grundrhythmus kennzeichnet, der Index 2 die Potentiale der vorzeitigen Erregung.

- Die funktionelle Refraktärperiode des AV-Knotens ist bei einem H₁H₂-Intervall von 460 msec nach einem mit 440 msec vorzeitig einfallenden Stimulus erreicht.
- Bei weiterer Verkürzung des Kopplungsintervalles (S₁S₂ = 380 msec) verlängert sich das H₁H₂-Intervall auf 520 msec.
- Bei einem Kopplungsintervall von 370 msec und einem A₁A₂-Intervall von 370 msec ist die effektive Refraktärperiode des AV-Knotens erreicht. Es resultiert ein Block supra His.
- Nach Aprindin ist die funktionelle Refraktärperiode des AV-Knotens um 10 msec verlängert. Das bei einem Kopplungsintervall von 410 msec folgende, kürzeste H₁H₂-Intervall beträgt 470 msec.

- e) Die effektive Refraktärperiode des AV-Knotens wird nach Aprindin um 30 msec verlängert. Bei einem Kopplungsintervall von 400 msec und einem A_1A_2 -Intervall von 400 msec folgt ein Block *supra* His.

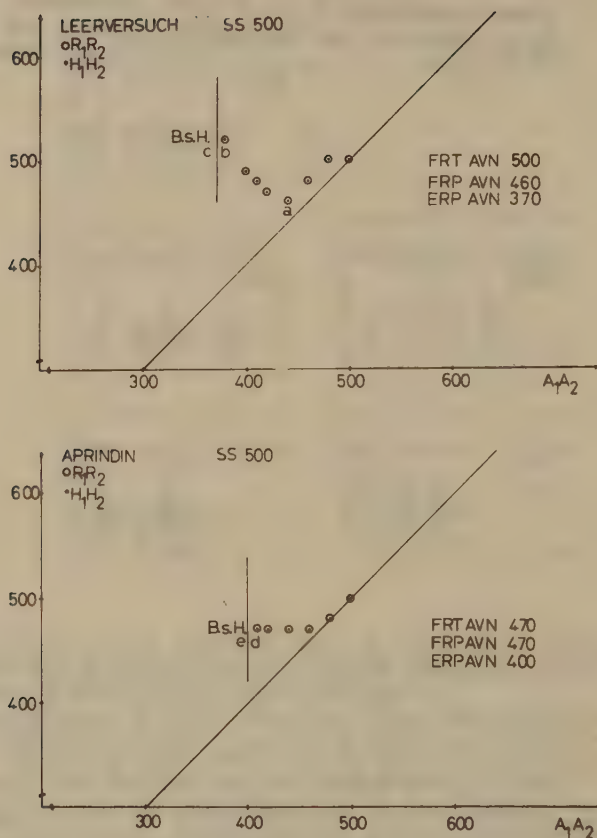


Abb. 4 : Graphische Darstellung der Abhängigkeit der Erregungsintervalle des His'schen Bündels (H_1H_2) und der Kammern (R_1R_2) vom Kopplungsintervall (A_1A_2) der induzierten, atrialen Zusatz-erregungen. Gezeigt sind die Verhältnisse für den AV-Knoten bei der gleichen Patientin. Grundrhythmus 120/min (SS = 500 msec). Die markierten Punkte entsprechen den Kurvenbeispielen der Abb. 3.

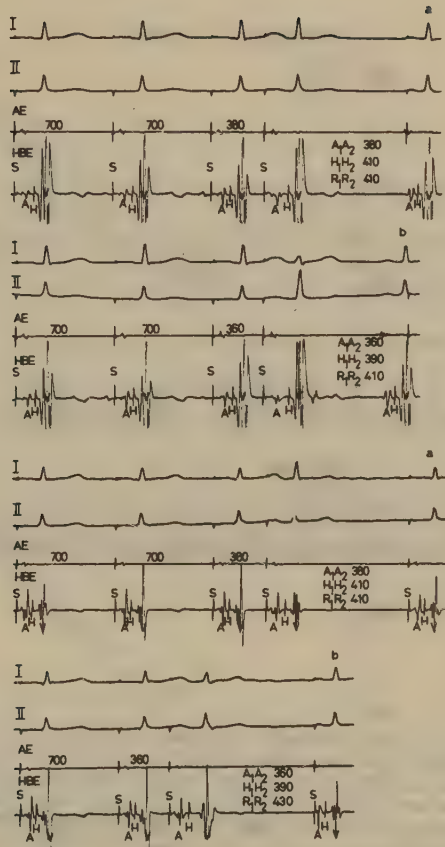


Abb. 5 :

Originalregistrierung von EKG (Abl. I, II), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) bei einer Frequenz von 85/min (SS = 700 msec). Patientin V.I. 34 J. (Fall 8). Oben : Leerversuch. Unten: nach Aprindin. Die Kurvenbeispiele entsprechen jeweils den so markierten Punkten der graphischen Darstellung in Abb. 6.

a) Die funktionelle Refraktärperiode des HPS wird bei identischen R_1R_2 -Intervallen von 410 msec erreicht.

b) Bei Verkürzung des Kopplungsintervalls von 380 msec auf 360 msec tritt eine HQ-Verlängerung auf. Die volle Erholungszeit wird vor und nach Aprindin bei einem H_1H_2 -Intervall von 390 msec erreicht.

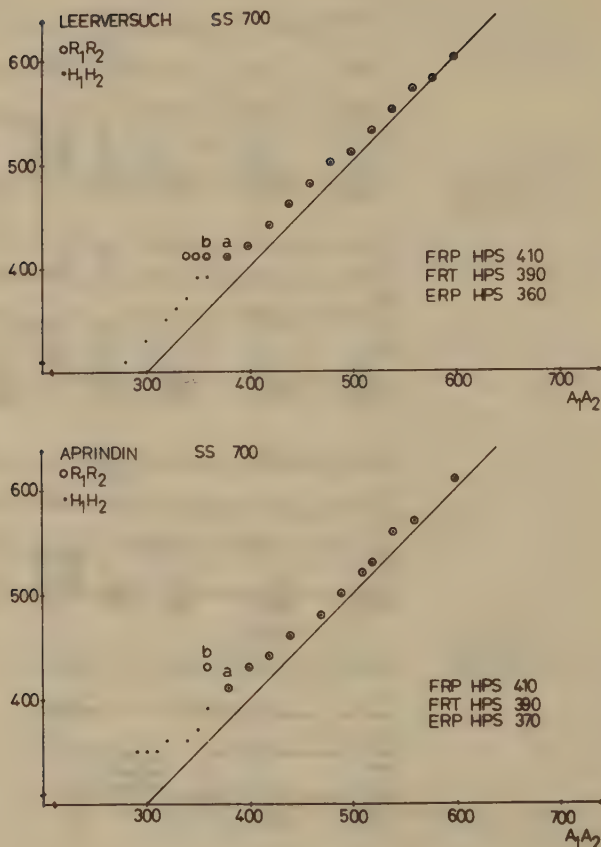


Abb. 6 : Graphische Darstellung der Abhängigkeit der Erregungsintervalle des His'schen Bündels (H₁H₂) und der Kammern (R₁R₂) vom Kopplungsintervall (A₁A₂) der induzierten, atrialen Zusatzerregungen. Gezeigt sind die Verhältnisse für das His-Purkinje-System vor und nach Aprindin. Grundfrequenz 85/min (SS = 700 msec). Gleiche Pat. wie in Abb. 5.



Abb. 8 : Originalregistrierung von EKG (Abl. I, V_1), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Ableitung (HBE) von Fall 2, Teil II.

Leerversuch:

a (links oben) : Bei Frequenzbelastung ist die AV-Leitung der akzessorischen Bahn bei einer Frequenz von 200/min (SS = 300 msec) stabil.

b (rechts oben) : Bei ventrikulärer Stimulation folgt bis zu einer Frequenz von 150/min (SS = 400 msec) jedem Kammerkomplex eine retrograde Vorhofdepolarisation mit einem QA'-Intervall von 100 msec.

Nach 130 mg Aprindin:

c (links unten) : Bei atrialer Stimulation tritt bereits bei einer Frequenz von 120/min (SS = 500 msec) ein 2 : 1 Block der akzessorischen Bahn in anterograder Richtung ein.

d (rechts unten) : Bei ventrikulärer Stimulation ist bei einer Frequenz von 120/min (SS = 500 msec) keine Rückleitung mehr zu beobachten.

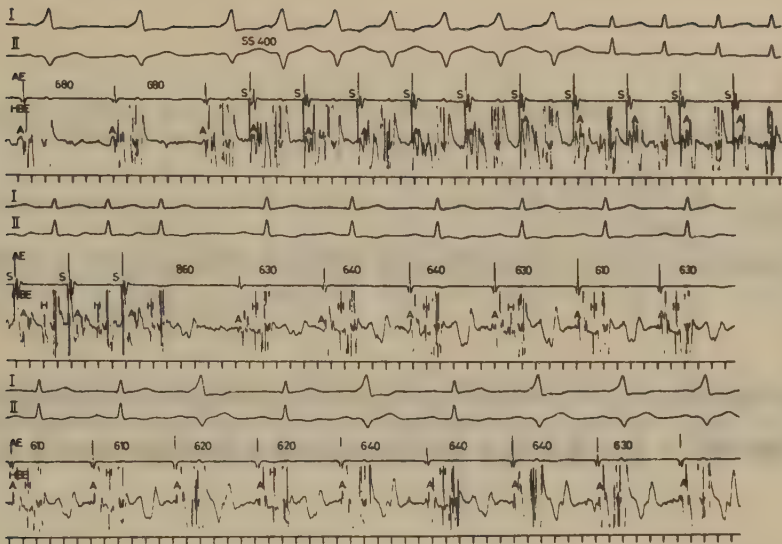


Abb. 9 : Originalregistrierung von EKG (Abl. I, II), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Ableitung (HBE) von Fall 2, Teil II. Oben : Beginn der atrialen Stimulation. Bei einer Frequenz von 150/min (SS = 400 msec) tritt nach dem 7. QRS-Komplex eine Normalisierung der Konfiguration auf. Mitte und unten : Termination der Stimulation. Übergang in Sinusrhythmus. Die Normalisierung von QRS besteht für einige Zeit fort.

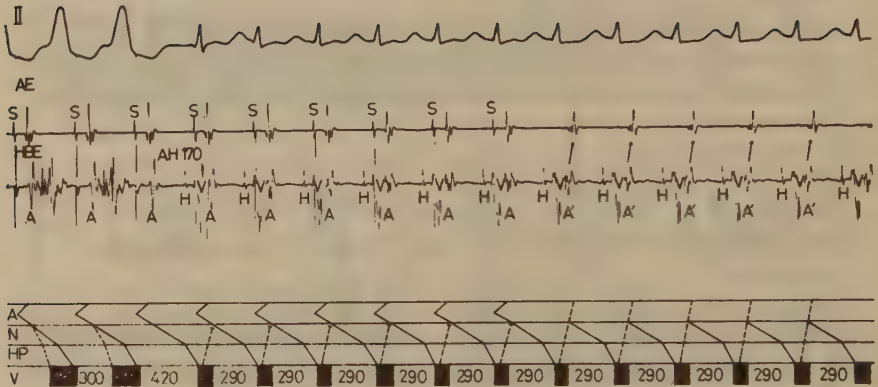


Abb. 10 : Originalregistrierung von EKG (Abl. II), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) von Fall 3, Teil II. Bei atrialer Stimulation tritt bei einer Frequenz von 206/min ein Block der akzes-sorischen AV-Leitung auf. Den jetzt supra-ventrikulär konfigurierten Kammerkomplexen geht ein H-Potential im Abstand von 40 msec voraus. Nach Beendigung der Stimulation folgt der letzten, induzierten Vorhofer-regung ein atriales Echo und eine supra-ventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 206/min kommt in Gang.

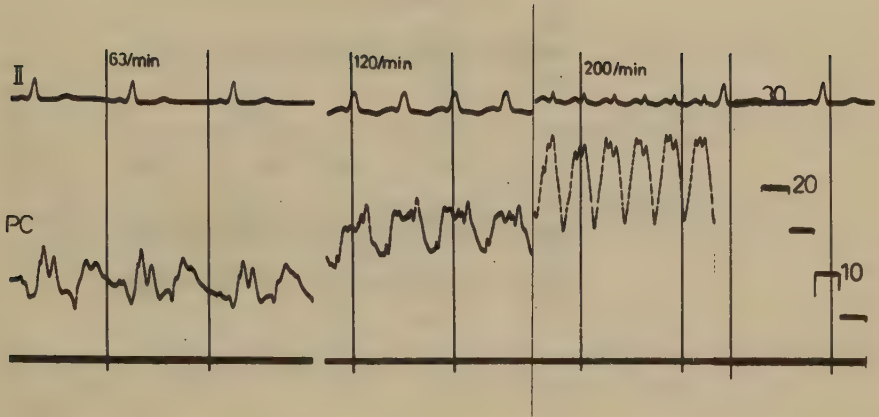


Abb. 11 : PC-Druckkurve von Fall 3, Teil II.
Links : bei Sinusrhythmus,
Mitte : bei atrialer Stimulation
rechts : bei supraventrikulärer Tachykardie.

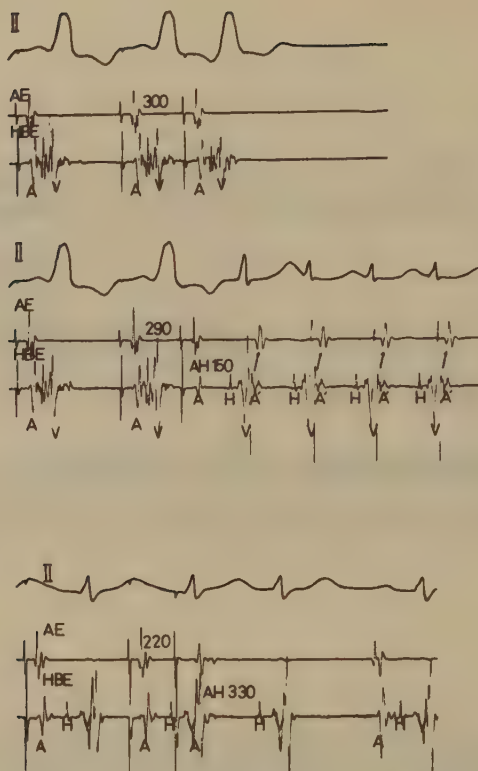


Abb. 12 :

Originalregistrierung von EKG (Abl. II), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) von Fall 3, Teil II. Grundfrequenz 120/min (SS = 500 msec). Oben: Bei einem Kopplungsintervall von 300 msec wird eine induzierte, atriale Erregung über die akzessorische Bahn geleitet.

Mitte : Verkürzung des Kopplungsintervalles um 10 msec führt zu ihrer Blockierung. Die AV-Erregungsleitung erfolgt ausschließlich auf normalem AV-Leitungsweg. Den Kammerkomplexen folgt stets ein atriales Echo, das eine supraventrikuläre Tachykardie einleitet.

Unten : Nach Aprindin konnte eine vorzeitig induzierte, atriale Extrasystole selbst bei einer AH-Verlängerung von 330 msec keine supraventrikuläre Tachykardie auslösen.

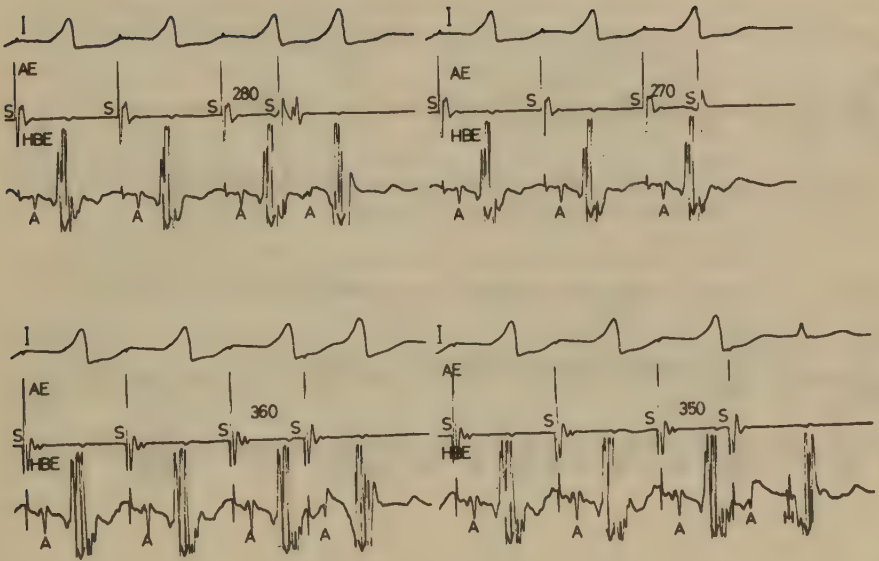


Abb. 13 :

Originalregistrierung von EKG (Abl. I), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) von Fall 4, Teil II.

Grundfrequenz 120/min (SS = 500 msec).

Oben : Leerversuch. Bei einem Kopplungsintervall von 280 msec wird die induzierte Erregung mit maximaler Praelaxitation geleitet. Die effektive Refraktärperiode der akzessorischen Bahn ist erreicht, wenn das Kopplungsintervall um weitere 10 msec verkürzt wird.

Unten : Nach Aprindin. Die effektive Refraktärperiode der akzessorischen Bahn ist bereits bei einem Kopplungsintervall von 350 msec erreicht.

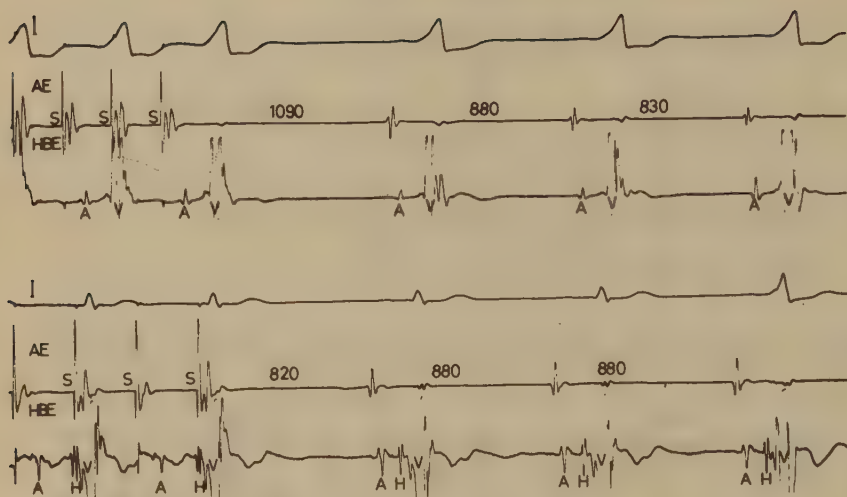


Abb. 14 :

Originalregistrierung von EKG (Abl. I), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) von Fall 4, Teil II.

Oben : Leerversuch. Ende einer schnellen Vorhofstimulation mit einer Frequenz von 250/min (SS = 240 msec).

2 : 1 Block der akzessorischen Bahn. Nach Beendigung der Frequenzbelastung zeigen alle Kammerkomplexe die charakteristische Praeexzitation.

Unten : Nach Aprindin. Bei einer atrialen Stimulation mit einer Frequenz von 200/min (SS = 300 msec) 2 : 1 Block supra His und kompletter Block der akzessorischen Bahn. Nach Beendigung der Frequenzbelastung sind die beiden ersten Kammerkomplexe des Sinusrhythmus normal konfiguriert.

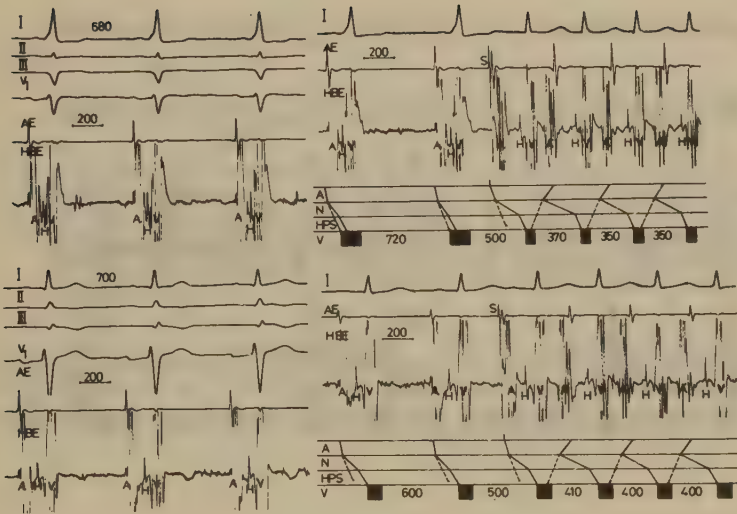


Abb. 15 :

Originalregistrierung von EKG (Abl. I, II, III, V₁), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) von Fall 5, Teil II.

Leerversuch

a (links oben) : Sinusrhythmus

b (rechts oben) : Beginn einer supraventrikulären Tachykardie, wenn bei genügend kurzem Kopplungsintervall einer Extrasystole eine ausreichende AH-Verlängerung der Erregungsleitung auftritt.

Frequenz 170/min

nach Aprindin

c (links unten): Sinusrhythmus; kompletter Block der akzessorischen Bahn in anterograder Richtung.

d (rechts unten) : Bei ausreichender AH-Verlängerung der Erregungsleitung durch eine atriale Extrasystole kann nach wie vor eine supraventrikuläre Tachykardie eingeleitet werden.

Frequenz 150/min

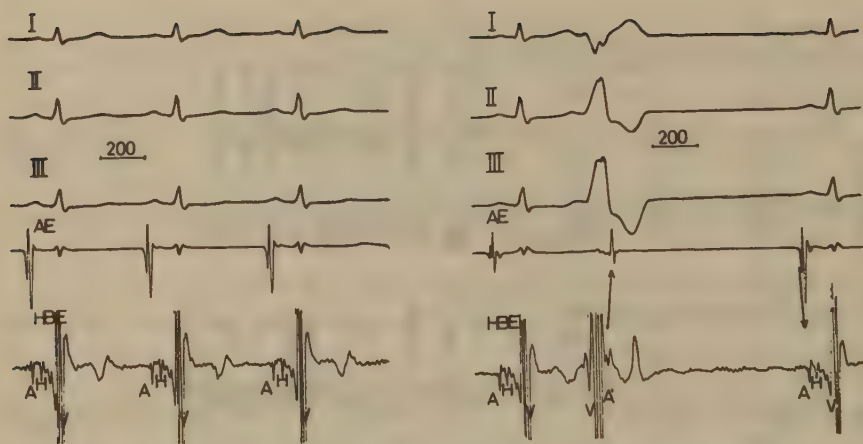


Abb. 16 : Originalregistrierung von EKG (Abl. I, II, III), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE).

a (links) : Sinusrhythmus. Das A-Potential in der AE-Ableitung wird 10 msec vor dem Beginn von P in den Extremitätenableitungen registriert und liegt 20 msec vor dem A-Potential in der HBE-Ableitung.

b (rechts) : Linksventrikuläre Extrasystole. Die A-Potentiale in der HBE-Ableitung sind jetzt 20 msec vor den A-Potentialen der bipolaren Vorhofableitung auszumessen.

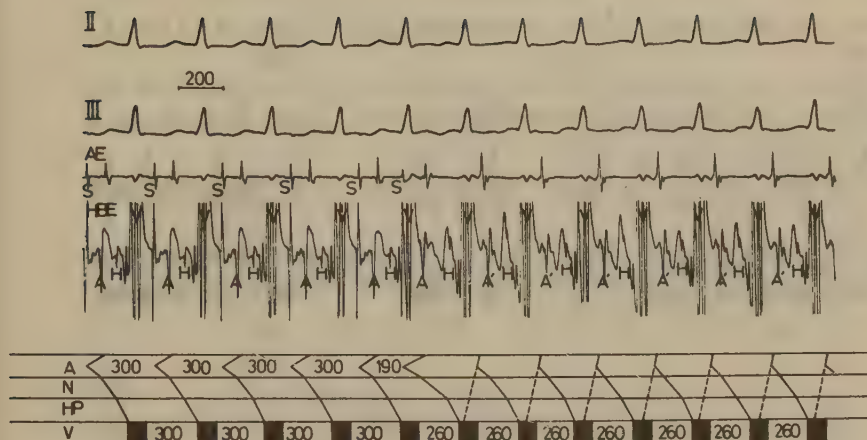


Abb. 17 : Originalregistrierung von EKG (Abl. II, III), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE). Gleicher Pat. wie Abb. 16.

Atriale Stimulation mit einer Frequenz von 200/min (SS = 300 msec); QRS-Komplexe 1 - 5. Ein mit 190 msec vorzeitig einfallender Stimulus bewirkt eine AH-Verlängerung auf 120 msec. Durch ein dem resultierenden QRS-Komplex folgendes, zusätzliches A-Potential (A'-Potential) wird eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 230/min eingeleitet.

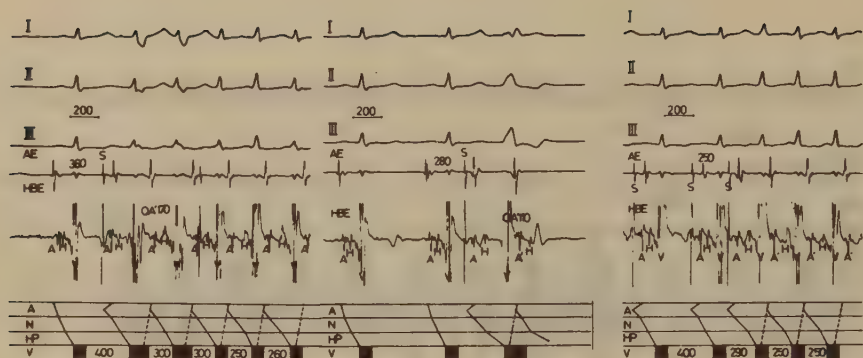


Abb. 18 :

Originalregistrierung von EKG (Abl. I, II, III), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) vom gleichen Pat. wie in Abb. 16 und 17.

a (links) : Ein mit 360 msec vorzeitig in den Sinusrhythmus einfallender Stimulus wird ohne wesentliche Verlängerung des AH-Intervalles übergeleitet. Bei Zunahme des HQ-Intervalles ist der folgende Kammerkomplex rechtschenkelblockartig konfiguriert. Ein A'-Potential nach 170 msec leitet eine supraventrikuläre Tachykardie ein.

b (Mitte) : Verkürzung des Kopplungsintervalles auf 280 msec bei gleichem Grundrhythmus (Sinusrhythmus) bewirkt eine weitere Zunahme des HQ-Intervalles. Es resultiert ein Kammerkomplex mit Linksschenkelblockkonfiguration. Dem A'-Potential im Abstand von 110 msec folgt ein H-Potential in der HBE-Ableitung, aber kein Kammerkomplex. Eine Tachykardie kommt nicht in Gang.

c (unten) : Bei beschleunigter Grundfrequenz (150/min) bewirkt eine vorzeitige Erregung eine AH-Verlängerung bei gleichbleibend kurzem HQ-Intervall. Dem normal konfigurierten Kammerkomplex folgt nach 110 msec ein A'-Potential, das eine Tachykardie einleitet.



Abb. 19 : Originalregistrierung von EKG (Abl. I, II, III), atrialem Elektrogramm (AE) und His-Bündel-Elektrogramm (HBE) beim gleichen Pat.

Die Tachykardiefrequenz beschleunigt sich mit der Konfigurationsänderung der QRS-Komplexe schlagartig von 200/min auf 230/min.

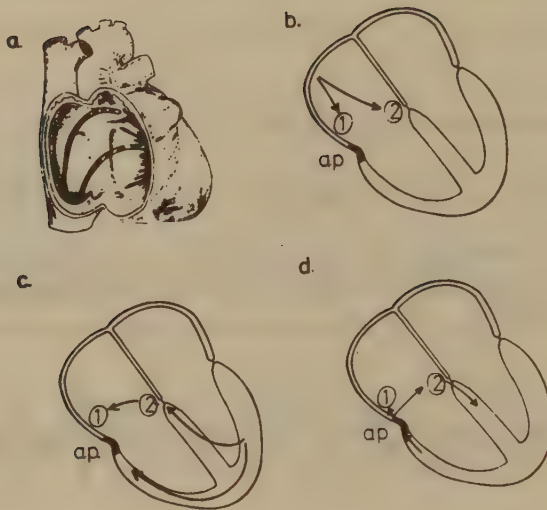


Abb. 20 : Schematische Darstellung von der Lage der Ableitelektroden (a) und der Richtung der Erregungsausbreitung bei Sinusrhythmus (b), bei linksventrikulärer Extrasystole (c) und bei supraventrikulärer Tachykardie (d).
a.p. = akzessorische Leitungsbahn, 1 = Elektrodenlage des Vorhofkatheters, 2 = Elektrodenlage des His-Katheters.

F. L I T E R A T U R

- =====
1. AGHA, A. S., MYERBURG, R. J., CASTELLANOS, A.:
Functional properties of accessory by-pass tracts as determined by premature atrial stimulation.
Circulation 44 (Suppl. II), 62 (1971)
 2. ANTONI, H.: Über den elektrophysiologischen Mechanismus der Refraktärperiode des Myokards und ihre Beeinflussung durch Antiarrhythmika.
In: Die therapeutische Anwendung beta-sympathikolytischer Stoffe.
Schattauer - Verlag - Stuttgart 1972, 191, Ed.: H.J. Dengler
 3. ANTONI, H.: Elektrophysiological mechanisms underlying pharmacological models of cardiac fibrillation.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 269, 177 (1971)
 4. BAROUSCH, R.: Die Behandlung von Herzarrhythmien mit dem Herzsympathikolytikum Iproveratril.
Wiener klin. Wschr. 46, 856 (1967)
 5. BENDER, F., REPLOH, H.D.: Behandlung von Kammer-tachykardien mit Isoptin.
Med. Klin. 18, 715 (1968)
 6. BREITHART, G., GLEICHMANN, U., SEIPEL, L., LOOGEN, F.:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen oral wirksamen Antiarrhythmikum (Aprindin).
Zschr. f. Kardiol. (im Druck)

7. BREITHART, G., GLEICHMANN, U., SEIPEL, L.: Orales Antiarrhythmikum zur Langzeittherapie. 79. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden (1973) (im Druck)
8. BRIGGS, A.H., HOLLAND, W.C.: K^{42} and Cl^{36} fluxes during acetylcholine- and Ca^{++} -induced atrial fibrillation. Amer. J. Physiol. 198, 838 (1960)
9. BOINEAU, J.P., MOORE, H.: Evidence for propagation of activation across an accessory atrioventricular connection in types A and B pre-excitation. Circulation 41, 375 (1970)
10. BURCHELL, J.B., FRYE, R.L., ANDERSON, M.W., MC GOON, D., C.: Atrioventricular and ventricuatrial excitation in Wolff-Parkinson-White syndrome, Type B. Circulation 36, 636 (1967)
11. CARACTA, A.R., DAMATO, A.N., GALLAGHER, J.J., JOSEPHSON, M.E., VARGHESE, P.J., LAU, S.: Electrophysiologic studies in the syndrome of short P-R interval, normal QRS complex. Amer. J. Cardiol. 31, 245 (1973)
12. CARMELIET, Ed.: Etude électrophysiologique de L'AC 1802. persönl. Mitteilung

13. CASTELLANOS, A., CHAPUNOFF, E., CASTILLO, C.,
MAYTIN, O., LUNBERG, L.: His bundle elec-
trogams in two cases of Wolff-Parkinson-
White (pre-excitation) syndrome.
Circulation 41, 399 (1970)
14. CASTELLANOS, A., CASTILLO, C., AGHA, A.S., BEFELER, B.,
MYERBURG, R.J.: Functional properties of
accessory AV-pathways during premature
atrial stimulation.
Brit. Heart J. 35, 578 (1973)
15. CASTELLANOS, A., MYERBURG, R.J., CRAPARO, K., BEFELER,
B., AGHA, A.S.: Factors regulating ventri-
cular rates during atrial flutter and fib-
rillation in pre-exitation (Wolff-Parkin-
son-White) syndrome.
Brit. Heart J. 35, 811 (1973)
16. CASTILLO, C.A., CASTELLANOS, A.:
His bundle recordings in patients with
reciprocating tachycardias and Wolff-
Parkinson-White syndrome.
Circulation 42, 271 (1970)
17. COBB, F.R., BLUMENSCHN, S.D., SEALY, W.C., BOINEAU,
J.P., WAGNER, G.S., WALLACE, A.:
Successful surgical interruption of the
bundle of Kent in a patient with Wolff-
Parkinson-White syndrome.
Circulation 38, 1018 (1968)
18. COLE, J.S., WILLS, R.E., WINTERSCHN, L.C., REICHEN-
BACH, D., BLACKMON, J.R.:
The Wolff-Parkinson-White syndrome. Prob-
lems in evaluation and surgical therapy.
Circulation 42, 111 (1970)

19. COUMEL, P.H., WAYNBERGER, M., SLAMA, R., BOUVRAIN, Y.:
Intérêt de l'enregistrement des potentiels
Hisiens au cours du syndrome de Wolff-Par-
kinson-White à propos de six observations.
Acta Cardiol. (Brux) 26, 188 (1971)
20. CRANEFIELD, P.F., WIT, A.L., HOFFMANN, B.F.:
Genesis of cardiac arrhythmias.
Circulation 47, 190 (1973)
21. DIEDERICH, K.W.: Untersuchungen zum Frequenzangleich
zwischen Sinusrhythmus und elektrischem
Pacemaker-Rhythmus.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschg. 35, 218
(1969)
22. DODION, L., DE SURAY, J.M., DEBLECKER, M., GEORGES, A.:
Pharmakokinetische Charakteristika und bio-
logischer Abbau des Aprindin beim Menschen.
Persönliche Mitteilung
23. DREIFUS, L.S., NICHOLS, H., MORSE, D., WATANABE, Y.,
TRUEX, R.: Control of recurrent tachycardia
of Wolff-Parkinson-White syndrome by surgi-
cal ligature of the A-V bundle.
Circulation 38, 1030 (1968)
24. DURME VAN, J.P., ROUSSEAU, M., MBUYANBA, P.:
Treatment of ventricular arrhythmias with a
new substance, Aprindine (AC 1802).
Persönliche Mitteilung
25. DURRER, D., SCHUILENBURG, R.M., WELLENS, H.J.J.:
Preexcitation revisited.
Amer. J. Cardiol. 25, 691 (1970)

26. DURRER, D., SCHOO, L., SCHUILENBURG, R.M., WELLENS, H.J.J.: Role of premature beats in the initiation and termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome.
Circulation 36, 644 (1970)
27. DURRER, D., ROOS, J.P.: Epicardial excitation of the ventricles in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome (type B).
Circulation 35, 15 (1967)
28. EDMONDS, J.H., ELLISON, R.G., CREW, T.L.:
Surgically induced atrioventricular block as treatment for recurrent atrial tachycardia in Wolff-Parkinson-White syndrome.
Circulation 39 (Suppl. I), 105 (1969)
29. FLECKENSTEIN, A., DÖRING, H.J., KAMMERMEIER, H.:
Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser.
Klin. Wschr. 46, 343 (1968)
30. FERRER, I.: The sick sinus syndrome.
Circulation 47, 635 (1973)
31. FLECKENSTEIN, A.: Einfluß antifibrillatorischer Arzneimittel auf die elektrischen Elementarvorgänge.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschg. 35, 77 (1969)

32. FUENTE DE LA, D., SASYNICEK, B., MOE, G., K.:
Conduction through a narrow isthmus in
isolated canine atrial tissue: a model
of the Wolff-Parkinson-White syndrome.
Circulation 44, 803 (1971)
33. GEORGES, A., GERIN, Y., GHYS, A., DENEFF, J., HENKER,
H., LABAR, H.: Toxicological study of
Aprindine.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 519,
(1973)
34. GEORGES, A., HOSSLET, A., DUVERNAY, G.: Pharmacological
evaluation of Aprindine (AC 1802) a new
antiarrhythmic agent.
Acta Cardiol. 28, 166 (1973)
35. GERIN, M., GERIN, Y., DUVERNAY, G., GEORGES, A.:
Effects of Aprindine (AC 1802) on cardiac
function in conscious dogs.
Persönliche Mitteilung
36. GLEICHMANN, U., SEIPEL, L., LOOGEN, F.: Der Einfluß
von Antiarrhythmika auf die intrakardiale
Erregungsleitung (His-Bündel-Elektro-
graphie) und Sinusknotenautomatie beim
Menschen.
Dtsch. med. Wschr. 32, 1487 (1973)
37. GREEFF, K.: Pharmakologische und toxikologische Be-
gleiterscheinungen der antifibrillato-
rischen Substanzen.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 35,
88 (1969)

38. GROHMANN, H.W., THEISEN, K., HALBRITTER, R., JAHR-MÄRKER, H.: Zum Verhalten des Sinusknotens bei Vorhofstimulation.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78, 1091 (1972)
39. GROULLEAU, R., DUFOIX, R., PUECH, P., LATOUR, H.: Les tachykardies par rythme réciproque dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White.
Arch. Mal. Coeur 63, 74 (1971)
40. GOLDREYER, B.N., DAMATO, A.N.: The essential role of atrioventricular conduction in the initiation of paroxysmal supraventricular tachycardia.
Circulation 43, 679 (1971)
41. GOLDREYER, B.N., DAMATO, A.N.: Sinoatrial-node entrance block.
Circulation 44, 789 (1971)
42. HAGEMEIJER, F., JANSE, C., HUGENHOLTZ, P.G.: Efficacité antiarrhythmique de l'Aprindine à la phase aigue de l'infarctus du myocarde. Étude en double aveugle.
Persönliche Mitteilung
43. HEISTRACHER, P.: Mechanism of action of antifibrillatory drugs.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 269, 199 (1971)

44. HEISTRACHER, P., THALER, E., LIEBESWAR, G.:
Kinetik der Blockierung der Natriumkanäle
von Herzmuskelfasern durch Antifibrillan-
tien.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.
Pharmak. 266, 351 (1970)
45. HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F.: The components of membrane
conductance in the giant axon of Loligo.
J. Physiol. 116, 473 (1952)
46. HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F.: The dual effect of mem-
brane potential of sodium conductance in
the giant axon of Loligo.
J. Physiol. 116, 497 (1952)
47. HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F.: A quantitative descrip-
tion of membrane current and its applica-
tion to conduction and excitation in nerve.
J. Physiol. 117, 500 (1952)
48. HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F., KATZ, B.: Ionic currents
underlying activity in the giant axon of
the squid.
Arch. Sci. physiol. 3, 129 (1949)
49. HOFFMANN, B.F., CRANFIELD, P.F.:
Electrophysiology of the heart.
Mc. Graw - Hill Book Company, Inc. New York
1960
50. HOLZMANN, M.: Ursachen und Entstehungsbedingungen der
Rhythmusstörungen.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 35, 56
(1969)

51. JOHNSON, E.A., TILLE, J., WILSON, L., GEORGE, E.P.:
Estimation of ionic conductances during
the action potential in rabbit ventricle.
In: Biophysics of Physiological and
Pharmacological Actions.
Pergamon Press, New York 529 (1961)
Ed. A.M. Shanes
52. KESTELOOT, H., VAN MIEGHEEN, W., DE GEEST, H.:
Aprindin (AC 1802), eine neue antiarrhyth-
mische Droge.
Acta Cardiol. T 28 (1973)
53. KOCH-WESER, J.: Antiarrhythmic prophylaxis in ambu-
latory patients with coronary heart di-
sease.
Arch. Intern. Med. 129, 763 (1972)
54. LAU, S.H., JOSEPHSON, M.E., GALLAGHER, J.J.,
CARACTA, A.R., VARGHESE, P.J., DAMATO, A.N.:
Refractoriness of the accessory pathway
and mechanisms of re-entry in the Wolff-
Parkinson-White phenomenon.
(Abstr.) Amer. J. Cardiol. 29, 275 (1972)
55. LIEBESWAR, G., THALER, E., HEISTRACHER, P.:
Kinetik der Erholung der Natrium-Kanäle
von der blockierenden Wirkung von Anti-
fibrillantien.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.
Pharmak. 266, 392 (1970)
56. LINDSAY, A.E., NELSON, R.H., ABILDSOV, J.A., WYATT, R.:
Attempted surgical division of the preex-
citation pathway in the Wolff-Parkinson-
White syndrome.
Amer. J. Cardiol. 28, 581 (1971)

57. LOWN, B., GANONG, W.F., LEVINE, S.A.: The syndrome of short P-R interval, normal QRS complex and paroxysmal rapid heart action.
Circulation 5, 693 (1952)
58. MANDEL, W., HAYAKAWA, H., DANZIG, R., MARCUS, H.S.: Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive supression.
Circulation 44, 59 (1971)
59. MARTINI, P., OBERHOFFER, G., WELTE, E.: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung.
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1968, 4. Auflage
60. MASSUMI, R.A.: His bundle recordings in bilateral bundle-branch-block combined with Wolff-Parkinson-White syndrome.
Antegrade type II (Mobitz) block and 1:1 retrograde conduction through the anomalous bundle.
Circulation 42, 287 (1970)
61. MASSUMI, R.A.: His bundle recordings in RBBB combined with WPW-syndrome.
Circulation 44 (Suppl. II), 987 (1971)
62. MASSUMI, R.A., VERA, Z.: Patterns and mechanism of QRS normalization in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome.
Amer. J. Cardiol. 28, 541 (1971)
63. MENDEZ, C., MUELLER, W.J.: Propagation of impulses across the Purkinje-fiber-muscle junctions in the dog heart.
Circulation Research 26, 135 (1970)

64. MOE, C.K., MENDEZ, C.: Functional block in the intra-ventricular conduction system.
Circulation 43, 949 (1971)
65. MURPHY, P.J.: Metabolic pathways of Aprindine.
Internat. Sympos. Brüssel Nov. 1973
66. NARULA, O.S.: Wolff-Parkinson-White syndrome. A review.
Circulation 47, 872 (1973)
67. NARULA, O.S., SAMET, P., JAVIER, R.P.: Significance of the sinus-node recovery time.
Circulation 45, 140 (1972)
68. NEUSS, H., SCHLEPPER, M.: Die Registrierung von Elektrogrammen des His'schen Bündels beim Menschen.
Herz/Kreislauf 4, 121 (1971)
69. NEUSS, H., SCHLEPPER, M.: Der Einfluß von Verapamil auf die atrio-ventrikuläre Überleitung. Lokalisation des Wirkungsortes mit His-Bündel-Elektrogrammen.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 37, 28 (1971)
70. NEUSS, H., SCHLEPPER, M.: Die Aussagefähigkeit verschiedener Stimulationsverfahren bei Untersuchungen über die AV-Überleitung - dargestellt an der Einwirkung von Ajmalin.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 39, 223 (1973)
71. NEUSS, H., NOWAK, F., SCHLEPPER, M.: Changes of conduction properties of anomalous pathways in cases with WPW-syndrome.
Zschr. Kardiol. 62, 489 (1973)

72. NEUSS, H., NOWAK, F.G., SCHLEPPER, M., WÜSTEN, B.:
The effects of anti-anginal drugs on
A-V conduction in normal subjects.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24, 213
(1974)
73. NEUSS, H., SCHLEPPER, M.: Persönliche Mitteilung
74. NEUSS, H., SCHLEPPER, M., THORMANN, R.: Analysis of
re-entry mechanism in three patients
with concealed WPW-syndrome due to
unidirectional block of the anomalous
pathway.
75. NEUSS, H., SCHLEPPER, M., SPIESS, H.: Heterodromia
in accessory A-V pathways.
(In Vorbereitung)
76. NEUSS, H., SCHLEPPER, M.: Electrophysiological find-
ings in frequency dependent left bund-
le-branch-block.
Brit. Heart J. (im Druck)
77. ROELANDT, J., SCHAMROTH, L., DRAULANS, J.,
HUGENHOLTZ, P.G.: Functional characte-
ristics of the Wolff-Parkinson-White
bypass.
Amer. Heart J. 85, 260 (1973)
78. ROSEN, K.M., BARWOLF, CH., EHSANI, A., RAHIMTOOLA, S.H.:
Effects of lidocaine and propranolol on
the normal and anomalous pathways in
patients with pre-excitation.
Amer. J. Cardiol. 30, 801 (1972)

79. ROSEN, K.M.: A-V nodal re-entrance. An unexpected mechanism of paroxysmal tachycardia in a patient with pre-excitation.
Circulation 47, 1267 (1973)
80. ROSEN, K.M., LOEB, H.S., SIMO, M.Z., RAHIMTOOLA, S.H., GUNNAR, R.M.: Cardiac conduction in patients with symptomatic sinus node disease.
Circulation 43, 836 (1971)
81. ROSENBAUM, F.F., HECHT, H.H., WILSON, F.N., JOHSTON, F.: Potential variations of the thorax and esophagus in anomalous atrioventricular excitation (WPW).
Amer. Heart J. 29, 281 (1945)
82. ROUSSEAU, M.F., BRASSEUR, L.A., DETRY, J.M.: Prüfung der hämodynamischen Wirkung eines neuen oralen Antiarrhythmikums (Aprindin) bei Gesunden unter Belastung in aufrechter Körperhaltung.
Acta Cardiol. 28, 456 (1973)
83. ROWOTH, J., SPURRELL, M., KRIKLER, H.S., SOWTON, F.N.: Two or more intra A-V nodal pathways in association with either a James or Kent extranodal bypass in 3 patients with paroxysmal supraventricular tachycardia.
Brit. Heart J. 35, 113 (1973)
84. SCHAMROTH, L., CORSKEY, I.: Reciprocal rhythms, the WPW syndrome and unidirectional block.
Brit. Heart J. 31, 616 (1969)

85. SCHERF, D., COHEN, L.: The atrio-ventricular node and selected arrhythmias.
Grune and Stratton, New York 1964
86. SCHERF, D., BLUMENFELD, S., MUELLER, P.:
A-V conduction disturbance in the presence of the pre-excitation syndrome.
Amer. Heart J. 43, 829 (1952)
87. SCHERLAG, B.J., LAU, S.H., HELFANT, R.H., BERKOWITZ, W.D., STEIN, E., DAMATO, A.N.:
Catheter technique for recording His bundle activity in man.
Circulation 39, 13 (1969)
88. SCHLEPPER, M., NEUSS, H.: Die Elektrographie vom menschlichen Reizleitungssystem.
Zschr. f. Kreislaufforschg. 61, 865 (1972)
89. SCHLEPPER, M., NEUSS, H.: Zum Entstehungsmechanismus supraventriculärer Tachykardien.
Fortschr. d. Med. 28, 1106 (1973)
90. SCHLEPPER, M., NEUSS, H.: Changes of refractory periods in the A-V conduction system induced by antiarrhythmic drugs. A study using His bundle recordings.
Acta Cardiol. (Im Druck)
91. SCHLEPPER, M., NEUSS, H.: (In Vorbereitung)
92. SCHUILENBURG, R.M., DURRER, D.: Rate-dependency of functional block in the human His bundle and bundle branch-Purkinje system.
Circulation 48, 526 (1973)

93. SEIPEL, L., GLEICHMANN, U., LOOGEN, F.: Die Wirkung von Antiarrhythmika auf die intrakardiale Erregungsleitung im His-Bündel-Elektrogramm.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70, 67 (1973)
94. SEIPEL, L., GLEICHMANN, U., LOOGEN, F.: Extrasystolie. Pathophysiologie, Bewertung und Therapie.
Therapiewoche 23, 82 (1973)
95. SEIPEL, L., GLEICHMANN, U.: Die Wirkung des Antiarrhythmikums Aprindin (AC 1802) auf die Erregungsleitung und Spontanautomatie des menschlichen Herzens.
Zschr. f. Kardiologie. (Im Druck)
96. SLAMA, R., COUMEL, P., BOUVRAIN, Y.: Les syndromes de Wolff-Parkinson-White de type A inapparents ou latents en rythme sinusal.
Arch. Mal. Coeur 66, 639 (1973)
97. SZEKERES, L., VAUGHEN WILLIAMS, E.M.: Antifibrillatory action.
J. Physiol. 160, 470 (1962)
98. TRAUTWEIN, W.: Drug effects on cardiac impulses.
Pharmak. Rev. 15, 277 (1963)
99. TRAUTWEIN, W.: Elektrophysiologie des reizbildenden und -leitenden Gewebes.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 35, 45 (1969)

100. TRITTHART, H., FLECKENSTEIN, B., FLECKENSTEIN, A.,
KRAUSE, H.: Frequenzabhängige Einflüsse von antiarrhythmischen wirksamen Substanzen auf die Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotentials.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, R 52 (1968)
101. TRITTHART, H., FLECKENSTEIN, B., FLECKENSTEIN, A.:
Some fundamental actions of antiarrhythmic drugs on excitability and contractility of single myocardial fibres.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 269, 212 (1971)
102. VAUGHEN WILLIAMS, E.M.: The mode of action of quinidine on isolated rabbit atria interpreted from intracellular potential records.
Brit. J. Pharmac. 13, 276 (1958)
103. WALLACE, A.C., BOINEAU, J.P., DAVIDSON, R.M., SEALY, W.:
Wolff-Parkinson-White syndrome. A new look.
Amer. J. Cardiol. 28, 509 (1971)
104. WATANABE, J.: Effects of electrolytes and antiarrhythmic drugs on atrioventricular conduction.
In: Symposium on cardiac arrhythmias.
Elsinore 1970
105. WEIDMANN, S.: The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system.
J. Physiol. 127, 213 (1955 a)

106. WELLENS, H.J.J.: Electrical stimulation of the heart
in the study and treatment of tachycar-
dias.
H.E. Stenfert Kroese N.V./ Leiden 1971
107. WIT, A.L., BERKOWITZ, W.D., ROSEN, K.M., STEINER, C.:
Patterns of atrioventricular conduction
in the human heart.
Circulation Research 27, 345 (1970)
108. WOLFF, L.: Syndrome of short P-R interval with ab-
normal QRS complexes and paroxysmal
tachycardia (Wolff-Parkinson-White
syndrome).
Circulation 10, 282 (1954)
109. WOLFF, L.: Anomalous atrio-ventricular excitation
(Wolff-Parkinson-White syndrome).
• Circulation 19, 14 (1959)
110. WOLFF, L.: The Wolff-Parkinson-White syndrome.
Amer. J. Cardiol. 15, 553 (1965)

An dieser Stelle sei Herrn Dr. H. Neuss herzlich gedankt für die Anleitung und Unterstützung, mit der er mir stets zur Seite stand und für sein kritisches Urteil bei der Abfassung der Studie.

Herrn Dr. M. Schlepper, Direktor der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas der Dissertation sowie seine Unterstützung bei der Untersuchung, und dafür, daß er es mir ermöglichte, im Rahmen einer verlängerten Medizinalassistentenzeit die Studie an seiner Klinik durchzuführen.

LEBENS LAUF

=====

Am 12. September 1947 wurde ich, Vera Carola Schulze, als zweite Tochter des Landgerichtsrates Hans Joachim Schulze und seiner Ehefrau Carola Charlotte Juliane geb. Gimbel in Alsfeld/Oberhessen geboren.

Dort wurde ich 1954 eingeschult. Da mein Vater in den Staatsdienst des Landes Rheinland-Pfalz eingestellt wurde, verzogen wir 1956 nach Koblenz. 1958 bestand ich die Aufnahmeprüfung für das Staatliche Hilda-Gymnasium in Koblenz und besuchte dessen Neusprachliche Abteilung.

Die Reifeprüfung legte ich im Herbst 1966 ab.

Zum Wintersemester 1966/67 erhielt ich an der Justus Liebig Universität in Gießen die Zulassung zum Studium der Veterinärmedizin, konnte aber zum SS 1967 in den Fachbereich Humanmedizin überwechseln. Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung 1967 und ärztlicher Vorprüfung 1969 konnte ich mein Studium mit der ärztlichen Prüfung im Januar 1973 beenden.

Im Februar 1973 begann ich meine Medizinalassistentenzeit in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, wo ich die vorliegende Dissertation abgefaßt habe. Seit dem 1. Februar 1974 bin ich als Medizinalassistentin an dem Psychiatrischen Landeskrankenhaus in Gießen beschäftigt.

Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 131 Ruf (06 41) 2 17 12